

УДК [618.3:618.36-07]:[618.10:618.15-002]

Крупейченко В.В.

Учреждение образования «Гомельский государственный медицинский университет»,  
г. Гомель, Республика Беларусь

## ДИАГНОСТИКА ПЛАЦЕНТАРНЫХ НАРУШЕНИЙ У БЕРЕМЕННЫХ С ВУЛЬВОВАГИНАЛЬНЫМ КАНДИДОЗОМ

**Актуальность.** Плацентарные нарушения являются одной из важных проблем акушерства и перинатологии. Несмотря на современные успехи в профилактике и лечении, их частота составляет до 45%, в 68% они являются причиной антенатальной гибели плода. У пациенток с вирусной и/или бактериальной инфекцией плацентарные нарушения диагностируются в 45,0–64,2% случаев [1–3].

В лечебных учреждениях доступны и широко используются такие методы как кардиотокография, биофизический профиль, ультразвуковое исследование с доплерометрией. Эти методы характеризуются высокой точностью 67,8–83,6%, но невысокой специфичностью, при сомнительных вариантах кардиотокографии частота ошибочного диагноза варьирует от 34% до 75%, что обуславливает необходимость усовершенствования диагностических мероприятий [4].

В патогенезе плацентарной дисфункции решающая роль принадлежит молекулярным и клеточным изменениям с нарушением регуляции адаптационных реакций клеток плаценты. В регуляции плодово-материнских взаимоотношений большую роль играют гуморальные факторы – фетоплацентарные протеины. Изучение плацентарных белков дает новый клинический взгляд на их роль в развитии беременности. К специфическим белкам беременности относится ассоциированный с беременностью плазменный протеин А (PAPP-A) (pregnancy-associated plasma protein A). Концентрация PAPP-A в сыворотке представляет собой многообещающий прогностический биомаркер. Чувствительность PAPP-A как маркера воспаления выше, чем С-реактивного белка. Установлено, что даже незначительные повреждения в тканях, такие как ишемия, приводят к активации механизма защиты и вызывают увеличение продукции данного белка [5].

**Цель исследования.** Изучить эффективность метода диагностики плацентарных нарушений, основанного на использовании антенатальной наружной кардиотокографии (КТГ), ультразвукового исследования (УЗИ) с доплерометрией и определении содержания ассоциированного с беременностью плазменного протеина А (Pregnancy-associated plasma protein-A, PAPP-A) в периферической крови беременных женщин.

**Материалы и методы исследования.** Проведено проспективное исследование методом сплошной выборки. Динамическое клинико-лабораторное обследование и диагностика плацентарных нарушений проводилась у 103 беременных. Основную группу составили 62 беременные группы материнского риска по развитию фетоплацентарных нарушений, с клинически и лабораторно подтвержденным кандидозным

вульвовагинитом, значение, которого в развитии плацентарных нарушений в период гестации описано в научной литературе. Контрольную группу сформировали 41 пациентка, беременность которых не осложнилась кандидозной инфекцией половых путей с низким перинатальным риском. Микрофлору нижних отделов половых путей изучали микроскопическим, бактериологическим методами, а также с помощью полимеразной цепной реакции (ПЦР). Методом иммуноферментного анализа (ИФА) были определены маркеры специфических инфекций и уровень плацентарного белка PAPPA в периферической крови пациенток.

Диагностика функциональных плацентарных нарушений проводилась с помощью антенатальной наружной КТГ с нестрессовым тестом и УЗИ с доплерометрией маточно-плацентарно-плодовой гемодинамики. Оценивались антропометрические данные (вес, рост) детей пациенток исследуемых групп при рождении. После родоразрешения изучались патоморфологические изменения последов, морфологические признаки плацентарных нарушений.

Статистическую обработку полученных результатов исследования проводили с использованием пакетов прикладных программ Statistica 10.0 («StatSoft», США), «MedCalc 10.2.2.0» («MariaKerke» Бельгия). Данные считали статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

**Результаты и обсуждение результатов исследования.** В основной группе кандидозный вульвовагинит как моноинфекция диагностирован в 39 (62,9±6,1%) случаях, микстинфицирование – 23 (37,1±6,1%). В нашем исследовании подтверждены данные мировой литературы, что кандидозный вульвовагинит во время беременности создает условия для развития плацентарных нарушений (OR=3,4, 95% CI=1,2-10,1,  $p=0,02$ ), которые доминировали в основной группе 20 (32,3±5,9%) в сравнении с группой контроля – 5 (12,2±5,1%) ( $\chi^2=4,8$ ,  $p=0,04$ ). Нарушение дыхательной функции плаценты с развитием хронической гипоксии плода диагностированы с помощью КТГ в 2,5 раза чаще у беременных с клинической манифестацией кандидозной инфекции нижних отделов половых путей – 19 (30,6±5,9%) в сравнении с контрольной группой – 5 (12,2±5,1%). Нарушение трофической функции плаценты, клиническим выражением которой был синдром задержки роста плода 1-2 степени выявлены только у беременных основной группы – 5 (8,1±3,5%). Патологические изменения фетоплацентарного кровотока обнаружены у 7 (11,3±4,0%) в основной группе и у 4 (9,8±4,6%) в контрольной группе, гипоплазия плаценты – только у беременных основной группы ( $n=3$ ). Статистически значимых различий по частоте развития плацентарных нарушений при монокандидозной инфекции и микстинфицировании половых путей не установлено.

Средняя масса тела была статистически значимо ниже у новорожденных в основной группе и составила 3445,6±438,9 грамм в сравнении с 3664,4±316,0 грамм у детей в контрольной группе ( $t=2,8$ ,  $p=0,007$ ). Рост детей в группах статистически не различался.

Проведено патоморфологическое исследование последов 103 родильниц. Морфологические изменения обнаружены в 86 последах. Вероятность развития патогистологических изменений в последах возрастает при течении беременности на

фоне кандидозного вульвовагинита ( $OR=17,3$ , 95%  $CI=3,7-81,2$ ,  $p=0,0003$ ). Вариант морфологической нормы доминировал в контрольной группе – 15 (36,6±7,5%) против 2 (3,2±2,2%) основной группы ( $p=0,00001$ ). Клиническая манифестация кандидозной инфекции явилась фоном для развития воспалительных изменений ( $OR=7,0$ , 95%  $CI=2,9-17,1$ ,  $p=0,0001$ ), которые выявлены в последях основной группы статистически значимо чаще ( $n=43$  (69,4±5,9%)) в сравнении с контрольной группой ( $n=10$  (24,4±6,7%)) ( $\chi^2=19,9$ ,  $p=0,00001$ ). Морфологические признаки плацентарных нарушений преобладали в последях основной группы 32 (51,6±6,3%), что в 1,6 раз превышало показатель, установленный методами функциональной диагностики в период гестации, против 7 (17,1±5,9%) контрольной группы ( $\chi^2=11,1$ ,  $p=0,0009$ ).

Таким образом, в общей выборке ( $n=103$ ) пациенток патоморфологическим методом плацентарные нарушения диагностированы у 39 (38,0±4,8%) женщин, методами функциональной диагностики у 25 (24,3±4,2%). Плацентарные нарушения, ассоциированные с воспалительными изменениями, были в 3 раза чаще в основной группе в сравнении с плацентарными нарушениями не воспалительного характера, и составили 75,5±7,7% от общего числа последов с плацентарными нарушениями. Морфологические признаки плацентарных нарушений встречались в равной доли последов при монокаандидозной инфекции и микстинфицировании, что составило 14 (60,7±10,2%) и 18 (46,2±7,9%) в группах соответственно.

В сыворотке крови 88 беременных (56 – основная группа и 32 контрольная группа) в сроке гестации 37-40 недель определили уровень PAPP-A. Кровь для исследования забиралась при условии отсутствия клинико-лабораторных данных воспаления. Изучили зависимость концентрации изучаемого белка плаценты от патоморфологического состояния последов. Учитывая непараметрический характер распределения концентраций белка, определили Me, 25 % и 75% (Me 213,6; 25% 160,7; 75% 256,3). Большинство последов были в интерквартильном размахе 25-75%: 24 (49,0±7,1%) от всех последов с воспалением, 16 (53,3±9,1%) от последов с не воспалительными изменениями (дисциркуляторными и инволютивно-дистрофическими) и 4 (44,4±16,6%) с морфологически нормальным состоянием. В квартиле менее 25% доминировали последы с морфологической нормой (55,6±6,6% от численности группы без патологических изменений) в сравнении с долей последов с воспалением (16,3±5,3%) и изменениями не воспалительного характера (30,0±8,7%) ( $P=0,04$ ). В квартиле >75% преобладали последы с воспалительной патологией – 17 (34,7±6,8%), что было статистически значимо больше относительно последов с нормальным гистологическим строением, которые в этом квартиле не встречались ( $P=0,04$ ), дисциркуляторные изменения были в 5 (16,7±6,8%) случаях. Выявленная закономерность распределения последов в квартильных диапазонах свидетельствует об увеличении продукции изучаемого белка при возникновении воспаления и дисциркуляторных изменений в последях.

Из 88 пациенток, в сыворотке крови которых определен уровень PAPP-A, у 36 (40,9±5,2%) обнаружены патоморфологические признаки плацентарных нарушений. Уровни изучаемого белка в сыворотке крови женщин с морфологическими

признаками плацентарных нарушений были значимо выше (Ме 226,3, 25% 170,7, 75% 253) в сравнении с пациентками, имевшими морфологически нормальное состояние последов (Ме 158,3, 25% 151,5, 75% 161,1) ( $Z_t=3,3$ ,  $p=0,001$ ). Методом ROC-анализа установлено пороговое значение концентрации PAPP-A – 177,67 мкг/мл, значения выше которого свидетельствуют о наличии плацентарных нарушений (AUC 0,81,  $p=0,0001$ , чувствительность 72,2, специфичность 88,9). Из 36 случаев плацентарных нарушений, установленных патоморфологическим методом 25 ( $69,4\pm 7,7\%$ ) диагностированы с помощью антенатальной наружной КТГ, УЗИ с доплерометрией, так как в остальных случаях плацентарные нарушения были компенсированы. При использовании данных методов функциональной диагностики в сочетании с определением содержания PAPP-A в периферической крови беременных женщин диагностировано 32 ( $88,9\pm 5,2\%$ ) случая плацентарных нарушений.

**Заключение.** Увеличение концентрации PAPP-A при дисциркуляторных и воспалительных изменениях, лежащих в основе патогенеза плацентарных нарушений, предрасполагает к использованию определения содержания данного протеина для диагностики плацентарных нарушений. Определение концентрации PAPP-A в комплексе с широко применяемыми методами (КТГ, УЗИ с доплерометрией) способствует усовершенствованию диагностики плацентарных нарушений, обеспечивает возможность диагностировать изменения на тканевом уровне.

### Литература

1. Щербина, Н.А. Пренатальная диагностика внутриутробного инфицирования плода и факторы риска его реализации у серопозитивных беременных при обострении генитальной герпетической инфекции / Н.А. Щербина, Л.А. Выговская // Экспериментальна і клінічна медицина. – 2017. – № 2 (75). – С. 84-91.
2. Investigating in utero fetal death: outcome of internal medicine consultation / Belhomme, N. [et al.] // International Journal of Rheumatic Diseases. – 2018. – № 21(2). – P. 381-386.
3. Leading role of infection in formation of placental insufficiency / Bondarenko, K.R. [et al.] // Microbiology, Epidemiology and Immunobiology. – 2013. № 4. P. 3-9.
4. Фризина, А.В. Использование антенатальной кардиотокографии для диагностики гипоксии плода / А.В. Фризина, Р.С. Залалеева, Н.А. Черепанова // Практическая медицина. – 2018. – Т. 16. – № 6. – С. 56-60.
5. Relative value of serum pregnancy-associated plasma protein A (PAPP-A) and GRACE score for a 1-year prognostication: A complement to calculation in patients with suspected acute coronary syndrome / Ojrzanowski, M. [et al.] // Advances in Clinical Experimental Medicine. – 2018. – № 27 (11). – P. 1573-1580. <https://journals.plos.org/plosone/article/file?id=10.1371/journal.pone.0226673&type=printable>