

4. Отсутствие достоверных отличий в средней толщине СНВС в пределах расчетной окружности (TSNIT Average) в сравниваемых группах и вместе с тем наличие четких статистически значимых различий в показателе TSNIT Standard Deviation позволяет рассматривать этот показатель как чувствительную величину, которая дает возможность выявить патологические отклонения в толщине СНВС даже при малозаметных различиях в значениях TSNIT Average в сравниваемых группах. Это делает перспективным использова-

ние показателя TSNIT Standard Deviation при оценке динамики как глаукомного, так и миопического процессов, а также в дифференциальной диагностике указанных заболеваний.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. *Курышева, Н. И.* Роль методов визуализации диска зрительного нерва и слоя нервных волокон сетчатки в ранней диагностике глаукомы / Н. И. Курышева // Глаукома. — 2007. — № 1. — С. 16–21.
2. *Remo, S. Jr.* The Optic Nerve in Glaucoma / S. Jr. Remo. — Rio de Janeiro. «Cultura Medica», 2006. — 404 p.

Поступила 20.04.2012

УДК 616.9-053.1-037

СТРАТЕГИЯ СНИЖЕНИЯ РИСКА РЕАЛИЗАЦИИ ПЕРИНАТАЛЬНЫХ ИНФЕКЦИЙ

И. А. Корбут

Гомельский государственный медицинский университет

Цель: разработать шкалу риска реализации ВУИ и алгоритм для снижения перинатальных инфекционных осложнений.

Материалы и методы. Обследована 51 родильница (рандомизированное исследование) согласно клиническим протоколам. Факторы перинатального риска оценены в баллах. Методом ИФА в сыворотке периферической крови беременных определен уровень лактоферрина, α -IF и γ -IF IL-1 β , RA-IL-1 β (тест-системы производства ЗАО «Вектор-Бест» (Новосибирск)). Был подсчитан уровень ЛИИ и ГПИ. Статистический анализ: метод А. Вальда, А.А. Генкина, формула Кульбаха.

Результаты. Разработана шкала прогноза реализации перинатальных инфекций и алгоритм для её предотвращения.

Заключение. Использование алгоритма прогнозирования реализации ВУИ и раннее начало комплексных мероприятий будут способствовать улучшению исходов для матери и плода.

Ключевые слова: беременность, перинатальный риск, инфекция, алгоритм.

STRATEGY TO DECREASE THE RISK OF PERYNATAL INFECTIONS

I. A. Korbut

Gomel State Medical University

Objective to develop a risk scale for development of intrauterine infections and algorithm to decrease perynatal infectious complications.

Materials and methods. 51 puerperants (randomised research) were examined according to clinical reports. The factors of perynatal risk were evaluated in points. The levels of lactoferrin, α -IF and γ -IF IL-1 β , RA-IL-1 β (tests-systems «Vector-Best», Novosibirsk) were determined by ELISA method in the peripheral blood whey of the pregnant women. For the statistical analysis the methods of A.Vald, A. A.Genkin's and Coulbach formula were used.

Results. The scale aimed at the forecast of perynatal infections realization and algorithm for its prevention was developed.

Conclusion. The application of the forecast algorithm for perynatal infection realization and the early beginning of complex actions will improve the outcomes for a mother and the fetus.

Key words: pregnancy, perynatal risk, infection, algorithm

Введение

В Республике Беларусь наблюдается тенденция к увеличению уровня инфекций, специфичных для перинатального периода (Т. В. Гнедько, 2010 г). Роль врожденных инфекций (ВУИ) в структуре ранней неонатальной смертности возрастает. Так, за период с 1997 г. до 2001 г. она увеличилась с 17,4 до 24,6 %, а в группе доношенных новорожденных — с 23,0 до 33,6 % соответственно. В целом вклад этой патологии в струк-

туру перинатальной смертности за 4 года возрос в 1,4 раза, а в перинатальной смертности доношенных новорожденных — в 1,9 раза. Инфекции плода и новорожденного, специфичные для перинатального периода, делят второй ранговый уровень среди причин ранней неонатальной смертности с врожденными аномалиями развития.

Факторами риска развития инфекций перинатального периода являются мертворождение и невынашивание в анамнезе, рождение

детей с множественными пороками развития, патология во время настоящей беременности и родов (угроза прерывания беременности, многоводие, приращение, преждевременная отслойка плаценты); заболевания мочеполовой системы у матери, острые инфекции во время беременности [1, 2]. К факторам риска развития инфекции в родах относят отягощенный акушерский анамнез, хронические очаги инфекции мочеполовой сферы у матери, длительный, безводный период, многоводие, наличие околоплодных вод с запахом, лихорадка у матери до родов, в родах или сразу после родов, недоношенность, акушерские пособия в родах, рождение ребенка в асфиксии [15]. Сочетание перенесенных инфекционных заболеваний, осложненное течение гестационного периода способствуют реализации ВУИ и обуславливают высокую частоту оперативного родоразрешения и воспалительных осложнений [7, 8, 15].

Возбудителями инфекций перинатального периода являются хламидии, стафилококки, стрептококки, листерии, трепонемы, токсоплазмы, грибы рода *Candida*, вирусы краснухи, простого герпеса, цитомегаловирус [10, 12]. В настоящее время спектр и характер инфекционных заболеваний изменился в сторону существенного увеличения доли оппортунистических возбудителей [1, 4], среди которых важное место принадлежит герпес-вирусам, заболеваемость которыми возрастает из года в год.

Синдрому «инфекции околоплодных вод» отводится важная роль в патогенезе инфекций перинатального периода. Интенсивное размножение микроорганизмов во влагалище и в цервикальном канале приводит к их проникновению в полость матки и колонизации в базальном слое децидуальной оболочки [3]. Далее возбудитель может попасть в кровеносные сосуды (развивается васкулит) или в амниотическую полость. Установлено, что околоплодные воды также могут быть патогенетическим звеном в механизме заражения плода. Амниотическая жидкость (АЖ) обладает антимикробным действием, но против условно-патогенных микроорганизмов местные антибактериальные механизмы неэффективны, а при накоплении условно-патогенных микроорганизмов становится инфекционной средой для плода, заражающегося при заглатывании или аспирации вод, а также при прохождении по родовым путям. Это восходящий путь инфицирования, характерный для условно-патогенных бактерий, хламидий, микоплазм, вируса простого герпеса, грибов рода *Candida*. Гематогенный путь инфицирования, когда очаги инфекции локализуются экстрагенитально или в миометрии, характерен для сифилиса, токсоплазмоза и всех врожденных вирусных инфекций [9, 13, 18, 19].

Риск инфицирования плода может быть высоким даже при невысокой частоте встречаемости отдельных возбудителей у беременных. Для плода особенно опасны возбудители инфекцион-

ных заболеваний, с которыми мать впервые встретилась во время беременности, так как в этот период первичный иммунный ответ снижен, тогда как вторичный — нормален. Обострение инфекции в I–II триместрах гестации сочетается с дизадаптацией новорожденного к внеутробному существованию, более поздним проявлением инфекции, с длительным вялотекущим ее течением и иммунодефицитным состоянием организма, а при рецидиве инфекционного заболевания в III триместре беременности проявления врожденной инфекции реализуются в первые три дня раннего неонатального периода и характеризуются яркой клиникой [6]. В настоящее время установлены коэффициенты перинатальной контагиозности (КПК) [11]. Наибольшие уровни КПК определены при хронических воспалительных заболеваниях половых органов и связаны с отягощенным анамнезом и патологическим течением беременности и родов.

Клиническая или субклиническая внутриматочная инфекция (Riegel, 1982) является причиной преждевременного разрыва плодных оболочек (с излитием околоплодных вод до начала регулярной родовой деятельности), происходящего в 4–12 % всех родов (Toth et al., 1988; Creasy, 1991). Под действием самого возбудителя (обычно β -гемолитических стрептококков группы В, анаэробов, *E. coli*, коагулазанегативных стафилококков) или медиаторов воспаления в макрофагах, моноцитах, Т-лимфоцитах активизируется синтез и высвобождение цитокинов [20]. Эти молекулы действуют по пара- или аутокринному типу и индуцируют синтез простагландинов, участвующих в активации родовой деятельности.

Исследованиями Л. С. Лозовской (1995 г.) и З. А. Мухитдинова (1991 г.) установлена связь внутриутробной инфекции, вызванной энтеровирусами, вирусом простого герпеса, цитомегаловирусом, вирусом гриппа, с наличием в анамнезе матери хронических заболеваний (74,3 %), самопроизвольных аборт и мертворождений (62,2 %) [15]. Такие осложнения беременности, как угроза прерывания (75,0 %), гестоз (80,2 %), обострение хронической патологии (88,9%) также ассоциированы с инфекционной патологией.

В исследованиях Н. В. Мишиной (1992) отмечается, что при наличии в материнском анамнезе ОРЗ частота обнаружения у детей различных вирусных антигенов была достоверно выше, чем в контрольной группе. Э. А. Хелленов (1991, 1994) в своих работах также подтверждает, что к показателям высокого риска развития врожденных вирусных инфекций относятся наличие в анамнезе у матери самопроизвольных выкидышей, мертворождений, хронических заболеваний с обострением их во время беременности, а также осложненное течение беременности на фоне угрозы ее прерывания, гестоза, инфекции мочевыводящих путей, ОРВИ.

У пациенток, родивших детей с признаками бактериальных инфекций, более чем в 60–65 % случаев диагностируется бактериальный вагиноз или кандидозный вульвовагинит, так как при нарушении биоценоза влагалища облегчается инфицирование плодного яйца.

Одно из клинических проявлений врожденной инфекции — многоводие, т. е. избыточное накопление в амниотической полости околоплодных вод [24]. В норме количество ОВ в конце беременности составляет 0,5–1,5 л [27]. Острое многоводие, развивающееся во II триместре беременности, часто наблюдается при инфекции, вызванной вирусами (цитомегаловирус, вирус простого герпеса, энтеровирусы) [12]. В III триместре беременности хроническое многоводие сопровождается изменением гуморального звена иммунитета у беременных, что выражается в снижении содержания иммуноглобулинов класса А и G, лизоцима в сыворотке крови, увеличении содержания циркулирующих иммунных комплексов [22]. Фактором риска развития многоводия является отягощенный анамнез, но сам повышенный объем околоплодных вод еще больше осложняет течение беременности. Это формирует порочный круг, ухудшающий прогноз для плода.

Воспалительный ответ организма реализуется через интегративный иммуно-нейро-эндокринный механизм, сопровождается изменением иммунологического статуса и гормонального профиля и опосредован цитокинами, включающими каскад активации и синтеза острофазовых белков и других медиаторов воспаления, молекул адгезии, стимуляторов клеточной пролиферации и дифференцировки. Эндогенная интоксикация может быть обусловлена инфекционными агентами. В начальной фазе инфекционного процесса происходит накопление токсических продуктов в тканях первичного очага, и мишенями для эндотоксинов являются клетки соединительной ткани, макрофаги, нейтрофильные лейкоциты.

Интегративные показатели эндогенной интоксикации (ЛИИ и ГПИ) являются проверенным временем и не утратившим своей актуальности методом оценки степени тяжести воспалительного процесса. По данным Я. Я. Кальф-Калиф (1941 г.), нормативные значения ЛИИ — от 0,3 до 1,5. Уровень ЛИИ у здоровых людей, по данным В. С. Васильева и В. И. Комара (1994 г.), составляет $0,62 \pm 0,09$, ГПИ — $0,62 \pm 0,09$. Э. К. Айламазян (1996 г.) считал нормальным показателем ЛИИ у здоровых небеременных женщин $0,82 \pm 0,09$. В научной литературе описаны интегративные показатели интоксикации для людей вне беременности, однако при физиологически протекающей гестации происходят изменения, обусловленные адаптацией организма к этому состоянию [16].

Иммунный ответ организма на воздействие инфекционного фактора реализуется посредством медиаторов воспаления, к которым относятся цито-

кины, и неспецифических факторов защиты, то есть белков острой фазы воспаления. Макрофаги хориона и децидуальной оболочки активируются микроорганизмами или их метаболитами [31, 32]. Это приводит к секреции широкого спектра биологически активных молекул в полость амниона, что обуславливает многие биохимические, физиологические и иммунологические изменения в организме плода, включая стимуляцию синтеза ряда белков острой фазы, а также тканевые повреждения [35, 38].

Лактоферрин — железосвязывающий гликопротеин, участвующий в воспалении, неспецифической защите организма от бактериальных и вирусных агентов [26, 28]. Концентрация указанного протеина в норме очень низка и повышается при воспалении, что позволяет относить его к доклиническим маркерам инфекционной патологии [37]. Антибактериальная активность лактоферрина определяется его способностью связывать железо и удерживать его связанным в кислой среде, истощая среду обитания патогенов, а также за счет прямого взаимодействия с липополисахаридами мембран клеток, приводящего к нарушению мембранного транспорта. Этот белок обладает также противовирусной, противогрибковой, противопаразитарной активностью, что основывается как на связывании лактоферрина с инфекционным агентом, так и на модулировании иммунных реакций и влиянии на метаболизм патогенов [28].

Уровень лактоферрина в сыворотке крови возрастает к III триместру, затем держится на этом уровне [37]. Инфекция в полости амниона, приводящая к развитию воспаления последа, сопровождается повышением уровня лактоферрина, что может свидетельствовать об острой фазе инфекционного процесса в организме и стимуляции каскада иммунных реакций в системе «мать — плацента — плод» (Е. Ю. Божин, 1992) [15, 37].

Цитокины являются медиаторами межклеточных взаимодействий, продуцируемыми Т-хелперами (Th): Th-1 вырабатывают цитокины, стимулирующие клеточный иммунитет (IL-2, TNF- α , γ -IF), а Th-2 синтезируют IL-4, IL-5, IL-10, способствующие синтезу антител и тормозящие реакции клеточного иммунитета [30, 31]. При неосложненной беременности наблюдается сниженная продукция провоспалительных цитокинов и повышенная — противовоспалительных. При умеренном действии факторов агрессии иммунный ответ регулируется синтезом цитокинов. При прогрессировании воздействия происходит аутоактивация продукции медиаторов воспаления, что приводит к истощению функциональных резервов иммунокомпетентных клеток. Переход от Th-1 к Th-2 типу ответа контролируется большим количеством факторов и приводит к функциональной недостаточности клеточного звена иммунитета [20, 31]. При системной реакции на воспаление происходит повыше-

ние синтеза противовоспалительных цитокинов, антагонистов рецепторов и плазменных (растворимых) рецепторов цитокинов [21, 30]. К модуляторам воспалительного ответа, так называемым «ранним цитокинам», относится IL-1 β [38].

Он синтезируется преимущественно моноцитами и макрофагами в ответ на воспалительный стимул и представлен двумя видами — IL-1 α и IL-1 β , которые являются продуктами разных генов, но взаимодействуют с одним рецептором и выполняют практически одинаковые функции [13, 34]. IL-1 β опосредует развитие системного ответа на воспаление, вызывает развитие лихорадки, анорексии, болей в мышцах и суставах, активирует лейкоциты и клетки эндотелия, синтез белков острой фазы воспаления, экспрессию IL-6, IL-8, IL-2 и участвует в активации воспалительного каскада. Молекула IL-1 β вступает во взаимодействие с экстрацеллюлярным доменом рецептора IL-1, трансмембранно передавая сигнал внутриклеточному домену. Ограничивает провоспалительную активность IL-1 β антагонист рецептора RA-IL-1 β , представляющий собой рецептор к IL-1 β с коротким внутриклеточным доменом. Экспрессия макрофаг-ассоциированных цитокинов (IL-1 β) является важным фактором, определяющим жизнеспособность плода. Исследования Nagase доказали, что продукция IL-1 β клетками цитотрофобласта увеличивается со сроком беременности [18]. Хламидийная инфекция активирует синтез провоспалительных цитокинов (в частности, IL-1 β) моноцитами, макрофагами и дендритическими клетками. Изолированные клетки амниона, хориона и особенно децидуальной оболочки способны к продукции рецепторного антагониста IL-1 β [20, 21]. Липополисахариды клеточной стенки бактерий и IL-1 β способствуют увеличению продукции указанного цитокина.

Эффекты IL-1 β реализуются через развитие активации эндотелиальных клеток, комплемента, синтез белков острой фазы воспаления. Концентрация IL-1 β может отражать тяжесть септических осложнений [19, 35]. Содержание рецепторного антагониста IL-1 β при воспалении превышает уровень IL-1 β в 10–100 раз и коррелирует с тяжестью заболевания и летальностью, отражая таким образом тяжесть воспалительного ответа [22, 29]. Выживаемость мышей с гранулоцитопенией, инфицированных *Pseudomonas aeruginosa* в летальной дозе, при назначении им IL-1 β повышалась до 98 % в течение 24 часов ($p < 0,001$), что связано с повышением неспецифической резистентности под влиянием указанного цитокина [38]. По данным научных публикаций (Тетрашвили, 2000), уровень IL-1 β в крови в начале III триместра в 6 раз выше у пациенток с привычным невынашиванием по сравнению с родившими в срок ($72,5 \pm 3,6$ и $12,5 \pm 1,2$ нг/мл соответственно) [18]. В эксперименте на мышях при моделирова-

нии преждевременных родов инокуляцией убитых бактерий *E. coli* изучали продукцию провоспалительных цитокинов материнскими и плодовыми клетками [29]. Наблюдалось дозозависимое повышение концентрации IL-1 (в 15 раз выше в материнских тканях по сравнению с плодовыми), а уровень RA-IL-1 повышался преимущественно в тканях плода и не зависел от концентрации вводимых бактерий. Это подтверждает предположение о том, что инфекция вызывает преждевременные роды, воздействуя через запуск каскада реакций синтеза цитокинов.

В эксперименте показано, что плацента человека обладает способностью к двустороннему переносу IL-6 и IL-1, а Romero (1989) установил, что активность IL-1 в препаратах плаценты, активированной эндотоксинами бактерий, значимо выше, чем в интактной плаценте [38].

В амниотической жидкости при инфекции аккумулируются провоспалительные цитокины, что приводит к активации синтеза простагландинов клетками амниона и к развитию родовой деятельности. По данным R. Romero (1992), среди пациенток с преждевременными родами и выявленной *Mycoplasma* в амниотической жидкости выявлено повышение уровня IL-1 β и у 92,8 % из них выявлены воспалительные изменения в последе [20, 35]. Уровень IL-1 значимо выше у женщин с преждевременным разрывом плодных оболочек и микробной инвазией околоплодных вод по сравнению с обследованными из других групп. В эксперименте Fidel (1994 г) показано, что клетки амниона и хориона могут высвободить/секретировать RA-IL-1 β , а под действием IL-1 β клетки децидуальной оболочки могут продуцировать повышенное количество RA-IL-1 β [29, 32]. В амниотической жидкости пациенток с преждевременными родами повышен уровень цитокинов IL-6 ($p < 0,001$), IL-1 α ($p = 0,004$), IL-1 β ($p = 0,002$) [25, 33].

Система интерферона универсальнее системы иммунитета, так как воздействует на чужеродные нуклеиновые кислоты [32, 36]. Этот противовирусный барьер существует в каждой клетке, так как каждая клетка может быть заражена вирусом и должна иметь систему распознавания и элиминации чужеродной генетической информации, то есть вирусной нуклеиновой кислоты. Интерфероны не спасают зараженную клетку, но защищают соседние от вирусной инфекции за счет передачи информации в наборе регуляторных цитокинов [23]. Неспецифическая защита от вируса системой интерферона может существенно опережать специфические способы защиты.

Альфа- и гамма-интерфероны (α -IF и γ -IF) представляют собой первый рубеж противовирусной защиты, являясь наряду с этим и иммуномодуляторами, объединяя врожденный и приобретенный иммунный ответ. Уровень α -IF повышен в основном при одиночных и остро про-

текающих инфекциях, а повышение концентрации γ -IF более выражено при сочетанных и хронических процессах [36]. В 80 % последов при ее инфекционном поражении обнаружены α -IF и γ -IF [32], которые оказывают противовирусный и иммуномодулирующий эффект. В периферической крови женщин с хориоамнионитом выявлен повышенный уровень провоспалительных цитокинов, в частности, IL-1 β [30, 31]. В первой половине беременности интерферогенез активируется (Lin H., 1993), снижаясь к окончанию беременности, что является молекулярной основой антитело/T-хелперного сдвига материнского иммунного ответа. Уровень α -IF повышается при патологическом характере системы интерферона при вирусно-бактериальных инфекциях. Уровень γ -IF, который изменяется при инфицировании организма, обеспечивает иммунологическую безопасность плода (K. Oláh et al., 1996) [36]. При вирусно-бактериальных инфекциях у матери отмечается патологический характер интерферогенеза, что приводит к недостаточной выработке интерферона у новорожденных, и как следствие — к возникновению и тяжелому течению перинатальных инфекций. Для ограничения инвазии трофобласта необходим γ -IF [32]. В исследованиях K. Chwalisz (1994) и El. Maradny (1996) показано, что цитокины, продуцируемые T-хелперами 2 типа (γ -IF) в первом триместре беременности, в хориальной ткани не выявляются, что может быть связано с локальной продукцией IL-10. Транзиторное выделение в первом триместре гестации γ -IF может являться молекулярной основой антитело/T-хелперного сдвига материнского иммунного ответа при беременности. В экспериментах на беременных мышках H. Lin (1993 г.) установлено, что при нормальном течении беременности плацентарно-плодовой поверхностью экспрессируются цитокины, продуцируемые T-хелперами 2 типа. В исследованиях M. Hampl (1995), при преждевременном разрыве плодных оболочек в околоплодных водах высоки концентрации γ -интерферона, при этом в амниотической жидкости выявляли бактерии.

Определение цитокинов не может быть использовано как скрининговые/рутинные тесты, однако возможно их применение для ранней диагностики неблагоприятного течения раннего неонатального периода.

Цель работы

Разработать шкалу риска реализации ВУИ и алгоритм для снижения перинатальных инфекционных осложнений.

Материалы и методы

Согласно клиническим протоколам, нами обследована 51 родильница (рандомизированное исследование). Для оценки пренатальных факторов риска изучены социально-биологические факторы, акушерско-гинекологический анамнез,

экстрагенитальные заболевания матери, осложнения беременности, оценено состояние плода. Вышеперечисленные факторы риска оценены в баллах, женщины с суммой баллов выше 10 отнесены в группу высокого риска перинатальных потерь. Методом твердофазного ИФА в сыворотке периферической крови беременных определена концентрация лактоферрина, альфа-интерферона, гамма-интерферона, интерлейкина-1-бета, рецепторного антагониста интерлейкина-1-бета (диагностические тест-системы производства ЗАО «Вектор-Бест», Новосибирск). Был подсчитан уровень интегративных показателей интоксикации (В. С. Васильев). Статистический анализ: метод А. Вальда, А. А. Генкина и формула Кульбаха.

Нами выделены 3 пациентки с клиническими проявлениями инфекции у детей (врожденная пневмония, врожденный ринит и конъюнктивит) и 48 обследованных со здоровыми новорожденными. Перинатальный риск у пациенток, чьи дети родились с клиническими проявлениями инфекции, был 17, 24 и 25 баллов, у обследованных со здоровыми детьми — 13 (11; 16) баллов, пренатальный риск — 12, 12, 21 балл и 11 (8; 13) баллов соответственно. Интранатальный риск у обследованных с реализацией ВУИ у детей был 2, 5 и 12 баллов, а в группе без таковой — 2 (0; 2) балла, $Z_t=2,1$; $p=0,04$, преимущественно, за счет вклада плодовых факторов (преждевременные роды и оперативные вмешательства), $Z_t=2,0$; $p=0,003$.

Результаты и обсуждение

При анализе перинатальных данных было отмечено, что разные факторы риска оказывают интегративное влияние на уровень перинатальной заболеваемости и смертности, что привело к выявлению и изучению их комплексного действия с помощью количественной оценки факторов математическими системами расчета. Это дало возможность оценивать и вероятность неблагоприятного исхода родов для плода при каждом факторе риска и получать суммарное выражение их действия.

С помощью метода А. Вальда, А. А. Генкина и формулы Кульбаха путем суммирования условных величин, характеризующих информативность отдельных показателей, мы вычислили факторы для получения индивидуального прогноза, наиболее значимые из которых приведены в таблице 1. Значения величины ПК могут иметь как положительный, так и отрицательный знак. По достижению в результате последовательного алгебраического суммирования значений ПК пороговой суммы ± 13 баллов процедура завершается, и с уровнем надежности 95,5 % прогнозируется низкий риск реализации врожденной инфекции (-13 баллов) или высокий ($+13$ баллов). Если суммарный показатель ПК составляет $+20$ или $+30$ баллов, то вероятность точного прогноза достигает, соответственно, 99 и 99,9 %.

Таблица 1 — Балльная оценка реализации внутриутробной инфекции у пациенток повышенного перинатального риска

Факторы	ПК
Возраст матери до 18 лет	+9
Масса тела ≥ 25 % нормы у матери	+6
Цервицит	+1
Беременность — первая по счету	-1
Многоводие: возникшее во II триместре	+12
возникшее в III триместре	+3
ОРЗ во II триместре	+12
Вагинит в III триместре	+2
Преждевременный разрыв плодных оболочек	+2
Преждевременные роды	+7
Длительность безводного интервала более 12 часов	+15
Асфиксия у новорожденного	+7
Уровень ЛИИ до родов более 75 перцентиля	+2
Значение ГПИ до родов более 75 перцентиля	+3
Содержание лактоферрина: менее 25 перцентиля	+9
25–75 перцентиль	-3
Концентрация α -IF более 75 перцентиля	+5
Уровень γ -IF более 75 перцентиля	+5
Содержание IL-1 β менее 25 перцентиля	+5
Концентрация RA-IL-1 β более 75 перцентиля	+7

Рассчитанные прогностические таблицы следует использовать у пациенток повышенного перинатального риска как критерий отбора женщин в группы с угрозой реализации ин-

фекций перинатального периода, и как следствие, для проведения более углубленных диагностических исследований и лечебных процедур (рисунок 1).



Рисунок 1 — Алгоритм для предотвращения перинатальных инфекционных осложнений

Таким образом, резервами снижения перинатальных потерь инфекционного генеза являются:

— организационные мероприятия — тщательная оценка факторов перинатального риска, факторов риска в родах и величины их прироста с целью выработки оптимальной тактики родоразрешения;

— оценка клинических проявлений врожденных инфекций, из которых выявление многоводия является наиболее доступным на всех этапах оказания акушерской помощи;

— углубленное изучение патогенеза инфекций перинатального периода (уровня и соотношения про- и противовоспалительных цитокинов и белков острой фазы воспаления в материнской и пуповинной крови, амниотической жидкости) для прогнозирования реализации врожденной инфекции.

Заключение

Наличие в организме беременной очага инфекции не свидетельствует о ВУИ, но, в свою очередь, является фактором риска возникновения патологических состояний плода и новорожденного. Риск рождения ребенка с клиническими признаками ВУИ во многом определяется путем инфицирования и степенью выраженности воспалительных реакций в последе. Ранняя диагностика и лечение перинатальных инфекционных осложнений у новорожденных важны для предотвращения тяжелых осложнений, для чего необходимо использовать максимально быстрые и специфичные тесты. Это предполагает сопоставление клинических данных, которые стерты и неспецифичны, с результатами гематологических и серологических тестов.

К факторам повышенного риска развития ВУИ относят острую или рецидив хронической инфекции во время настоящей беременности у пациенток, воспалительные заболевания женских половых органов, признаки хориоамнионита, многоводие. Несмотря на большое количество работ отечественных и зарубежных ученых по проблеме перинатальных инфекций, дискуссионными остаются вопросы перехода инфицирования в инфекционный процесс, механизмы повышения проницаемости гистогематических барьеров для инфекционных агентов и последующего развития ВУИ у плода и новорожденного. В патогенезе перинатальных инфекций важное значение имеет реакция цитокиновой и интерфероновой системы, особенно «ранних» цитокинов, что определяет запуск каскада иммунных реакций и дальнейшее развитие патологического процесса [13, 18].

Амниотическая жидкость представляет собой не только систему защиты плода от механических и химических, но и от инфекционных воздействий, обладая асептическими и бактерицидными свойствами [24]. Продукция и состав ОВ изменяется в течение беременности и зависит от

функции фетальной, плацентарной и амниотической составляющих [27]. При инфекционном поражении ФПК количество околоплодных вод может как увеличиваться, так и уменьшаться. В норме в АЖ содержится организованный пул белков с антимикробной и антигрибковой активностью (лизозим, лактоферрин и др.), а также цитокины и иммуноглобулины [22]. Механизмы взаимосвязи биохимических изменений в организме беременной и плода с характеристикой ОВ и плаценты при беременности высокого инфекционного риска, осложнившейся многоводием, остаются малоизученными. В экспериментах было показано, что изучение белкового и цитокинового спектра АЖ служит показателем активности внутриматочной инфекции [37].

Недоучет степени перинатального риска и его неадекватная интранатальная оценка особенно в сочетании с элементами «акушерской агрессии» также являются одной из основных причин тяжелого состояния при рождении у доношенных детей.

Для своевременной диагностики и прогнозирования инфекционного процесса у плода и новорожденного в алгоритм клинико-лабораторного обследования целесообразно включать кроме оценки перинатального риска за счет его интранатального прироста определение цитокинов (уровня провоспалительных, соотношения про- и противовоспалительных) и биохимических маркеров воспаления (лактоферрина).

Таким образом, нами были сделаны следующие **выводы:**

1. Инфекции перинатального периода вносят значительный вклад в развитие патологического течения беременности и родов, что приводит к увеличению перинатальной заболеваемости и смертности.

2. В патогенезе перинатальных инфекций важную роль играют цитокины как основные регуляторы межклеточных взаимодействий и острофазовые белки (лактоферрин) как факторы неспецифической резистентности.

3. Увеличение объема ОВ может быть следствием возрастания их продукции плодными оболочками под воздействием инфекционных агентов, что приводит к изменению их защитных свойств и осложняет течение беременности, повышая, в свою очередь, перинатальный риск.

4. Углубленные исследования в выявлении механизмов развития многоводия у беременных с высоким перинатальным риском, их комплексная клинико-лабораторная оценка, позволит отойти от эмпирической терапии и оптимизировать методы лечения и профилактики этих состояний. Это будет способствовать решению проблемы прогнозирования инфекционных и неинфекционных осложнений у новорожденных детей и приведет к снижению перинатальной заболеваемости и

смертности. Использование алгоритма прогнозирования реализации ВУИ и раннее начало комплексных мероприятий будут способствовать улучшению исходов для матери и плода.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Арестова, И. М. Генитальные инфекции и беременность / И. М. Арестова, С. Н. Занько, П. С. Русакевич. — Минск: Медицинская литература, 2007. — 176 с.
2. Барановская, Е. И. Герпесвирусная инфекция и беременность / Е. И. Барановская, С. В. Жаворонок. — Мозырь: Белый ветер, 2001. — 116 с.
3. Башмакова, М. А. Инфекция и бактериальная колонизация урогениталий у беременных, влияние на течение беременности, плод и новорожденного ребенка / М. А. Башмакова, Н. Г. Кошелева, Е. П. Калашникова // Акушерство и гинекология. — 1995. — № 1. — С. 15–18.
4. Безнощенко, Г. Б. Внутриутробные инфекции: Вопросы диагностики и врачебной тактики / Г. Б. Безнощенко, Т. И. Долгих, Г. В. Кривчик. — М.: Мед. книга, Н. Новгород: НГМА, 2003. — 88 с.
5. Влияние вирусной инфекции на течение и исход беременности / С. В. Жаворонок [и др.] // Здравоохранение. — 2004. — № 8. — С. 13–17.
6. Особенности течения периода новорожденности при инфекции у беременной / В. В. Зубков [и др.] // Материалы VI съезда акушеров-гинекологов России, Москва, 30 сент. – 02 окт. 2008 г. / ФГУ «Научн. центр акуш-ва, гинекол. и перинатол.»; редкол.: Г. Т. Сухих. — М., 2008. — С. 545–546.
7. Современные принципы диагностики и лечения перинатальных герпесвирусных инфекций / В. В. Иванова [и др.] // Рос. вестник перинатол. и педиатрии. — 2008. — № 1. — С. 10–18.
8. Инфекции репродуктивного тракта женщин / М. В. Кажина [и др.]; под общ. ред. М. В. Кажинной. — Гродно: ГрГМУ, 2005. — 251 с.
9. Кан, Н. Е. Акушерские аспекты внутриутробной инфекции. / Н. Е. Кан / Материалы VI съезда акушеров-гинекологов России, Москва, 30 сент. – 02 окт. 2008 г. / ФГУ «Научн. центр акуш-ва, гинекол. и перинатол.»; редкол.: Г. Т. Сухих. — М., 2008. — С. 106–107.
10. Козлова, В. И. Вирусные, хламидийные и микоплазменные заболевания гениталий: рук-во для врачей / В. И. Козлова, А. Ф. Пухнер. — 6-е изд. — М.: Триада-Х, 2003. — 440 с.
11. Кулага, О. К. Коэффициент перинатальной контагиозности урогенитальных инфекций / О. К. Кулага, С. А. Костюк // Медицинские новости. — 2007. — № 14. — С. 92–94.
12. Макаров, О. В. Современные представления о диагностике ВУИ / О. В. Макаров, И. В. Бахарева, Л. В. Ганковская // Российский вестник акушера-гинеколога. — 2006. — № 6. — С. 11–15.
13. Макацария, А. Д. Синдром системного воспалительного ответа в акушерстве / А. Д. Макацария, В. О. Бицадзе, С. В. Акиншина. — М.: Медицинское информационное агентство, 2006. — 448 с.
14. Михалевич, С. И. Репродуктивное здоровье женщины при ИППП / С. И. Михалевич, С. А. Костюк, М. Н. Исмаил. — Минск: Змицер Колас, 2008. — 360 с.
15. Сенчук, А. Я. Перинатальные инфекции: прак. пособие / под ред. А. Я. Сенчука, З. М. Дубосарской. — М.: МИА, 2005. — 318 с.
16. Серов, В. Н. Особенности инфекции в акушерстве, гинекологии и перинатологии / В. Н. Серов // РМЖ: Мать и дитя. — 2008. — № 1. — С. 2–5.
17. Сидельникова, В. М. Преждевременные роды. Недоношенный ребенок / В. М. Сидельникова, А. Г. Антонов. — М.: Гэотар-медиа, 2006. — 448 с.
18. Сидорова, И. С. Внутриутробные инфекции: учеб. пособие / И. С. Сидорова, И. О. Макаров, Н. А. Матвиенко. — М.: Медицинское информационное агентство, 2006. — 176 с.
19. Фризе, К. Инфекционные заболевания беременных и новорожденных / К. Фризе, В. Кахель. — М.: Медицина, 2003. — 423 с.
20. Local inflammatory response in choriodecidual induced by Ureaplasma urealyticum / R. Aaltonen [et al.] // BJOG. — 2007. — Vol. 114. — P. 1432–1435.
21. Chlamydial infection of monocytes stimulates IL-1 β secretion through activation of the NLRP3 inflammasome / A. A. Abdul-Sater [et al.] // Microb. and Infect. — 2010. — Vol. 12, Is. 8–9. — P. 652–661.
22. Host defense proteins in vernix caseosa and amniotic fluid / H. Akinbi [et al.] // American Journal of Obstetrics and Gynecology — 2004. — Vol. 191. — P. 2090–2096.
23. Interferon-gamma and synthesis of surfactant components by cultured human fetal lung / P. L. Ballard [et al.] // Am J. Respir. Cell Mol. Biol. — 1990. — № 2. — P. 137–143.
24. Brace, R. Regulation of amniotic fluid volume: Intramembranous solute and volume fluxes in late gestation fetal sheep / R. Brace, M. Vermin, E. Huijssoon // American J. of Obstetrics and Gynecology. — 2004. — Vol. 191. — P. 837–846.
25. Bry, K. Intraamniotic interleukin-1 accelerates surfactant protein synthesis in fetal rabbits and improves lung stability after premature birth / K. Bry, U. Lappalainen, M. Hallman // J Clin. Invest. — 1997. — № 99. — P. 2992–2999.
26. Antimicrobial and immunoregulatory functions of lactoferrin and its potential therapeutic application / Caccavo [et. al.] // Journal of Endotoxin Reseach. — 2002. — Vol. 8, № 6. — P. 403–417.
27. Dutta, D. C. Text Book of obstetrics / D. C. Dutta // Calcutta, 2004. — P. 37–40, 213–218.
28. Farnaud, S. Lactoferrin-a multifunctional protein with antimicrobial properties / S. Farnaud, R. Evans // Molecular Immunology. — 2003. — Vol. 40. — P. 395–405.
29. Interleukin-1 receptor antagonist (IL-1ra) production by human amnion, chorion, and deciduas / Jr. Fidel [et al.] // Amer. J. Reprod. Immunol. — 1994. — Vol. 32. — P. 1–7.
30. The role of T-helper cytokines in human reproduction / K. J. Lim [et al.] //Fertil. Steril. — 2000. — Vol. 73. — P. 136–142.
31. Synthesis of T helper 2-type cytokines at the maternal-fetal interface / H. Lin [et al.] // J. Immunol. — 1993. — Vol. 151. — P. 4562–4573.
32. Evaluation of nonspecific immunity and plasma levels of interferon-gamma, interleukin-6 and tumor necrosis factor-alpha in preeclampsia / I. Munno [et al.] //Immunopharmacol. Immunotoxicol. — 1999. — Vol. 21. — P. 551–564.
33. Inflammatory Cytokines in a Murine Model of Infection-Induced Preterm Labor: Cause or Effect? / G. M. Mussalli [et al.] // Obstet. Gynecol. — 2004. — № 103. — P. 546–550.
34. Narahara, T. Y. Interleukin-1beta and interleukin-8 in cervicovaginal fluid during pregnancy / T. Y. Narahara, T. N. Yoshimatsu, A. T. Miyakawa // Amer. J. Obst. Gynecol. — 1998. — Vol. 179. — P. 644–649.
35. Intraamniotic infection with genital mycoplasmas exhibits a more intense inflammatory response than intraamniotic infection with other microorganisms in patients with preterm premature rupture of membranes / K. J. Oh [et al.] // Am. J. Obstet. Gynecol. — 2010. — Vol. 203. — P. 211–218.
36. Interleukin-6, interferon- γ , interleukin-8, and granulocyte-macrophage colony stimulating factor levels in human amniotic fluid at term / K. Oláh [et al.] // J. Reprod. Immunol. — 1996. — Vol. 32, Is. 1. — P. 89–98.
37. Lactoferrin in intrauterine infection, human parturition, and rupture of fetal membranes / P. Pacora [et al.] // Am. J. Obstet. Gynecol. — 2000. — Vol. 183, Is. 4. — P. 904–910.
38. The role of inflammation and infection in preterm birth / R. Romero [et al.] // Semin Reprod. Med. — 2007. — Vol. 25(1). — P. 21–39.

Поступила 07.05.2012

УДК 618.3:616.988-006.52]:616.98:578.828НIV ПАПИЛЛОМАВИРУСНАЯ И СОПУТСТВУЮЩАЯ ИНФЕКЦИЯ ГЕНИТАЛИЙ У БЕРЕМЕННЫХ С ВИЧ-ОТРИЦАТЕЛЬНЫМ И ВИЧ-ПОЛОЖИТЕЛЬНЫМ СТАТУСОМ

М. А. Кустова

Гомельский государственный медицинский университет

Цель: изучить особенности папилломавирусной инфекции в сочетании с сопутствующими инфекциями урогенитального тракта у ВИЧ-инфицированных и ВИЧ-неинфицированных беременных.

Материал и методы. Объект исследования — 144 беременные, обследованные на присутствие ДНК вируса папилломы человека и герпесвирусов в соскобах шейки матки. Обследование на хламидийную ин-