

УЧРЕЖДЕНИЕ ОБРАЗОВАНИЯ
«БЕЛОРУССКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»

УДК 616.3-06-022.7

КОРБУТ
Ирина Александровна

**КЛИНИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ МАРКЕРОВ ВОСПАЛЕНИЯ
В ОЦЕНКЕ ПЕРИНАТАЛЬНОГО РИСКА
ПРИ МНОГОВОДИИ**

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

по специальности 14.01.01 – акушерство и гинекология

Минск 2013

Работа выполнена в УО «Гомельский государственный медицинский университет»

Научный руководитель: **Барановская Елена Игоревна**, доктор медицинских наук, профессор кафедры акушерства и гинекологии УО «Белорусский государственный медицинский университет»

Официальные оппоненты: **Воскресенский Сергей Львович**, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой акушерства и гинекологии ГУО «Белорусская медицинская академия последипломного образования»

Арестова Ирина Михайловна, доктор медицинских наук, профессор кафедры акушерства и гинекологии УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет»

Оппонирующая организация: УО «Гродненский государственный медицинский университет»

Защита состоится 13 февраля 2013 г. в 10.00 на заседании совета по защите диссертаций Д 03.18.01 при УО «Белорусский государственный медицинский университет» по адресу: 220116, г. Минск, пр-т Дзержинского, 83, телефон ученого секретаря: 272 55 98.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке УО «Белорусский государственный медицинский университет».

Автореферат разослан «___» января 2013 года.

Ученый секретарь совета
по защите диссертаций,
кандидат медицинских наук



Золкова

ВВЕДЕНИЕ

Врожденная инфекция (внутриутробная инфекция, ВУИ) – одна из важнейших медико-социальных проблем современного акушерства и перинатологии (Арестова И.М., 2007; Барановская Е.И., 2001). В течение последних лет сохраняется высокая заболеваемость новорожденных, которая в 2011 г. составила 207,3 на 1000 новорожденных, для сравнения в 2000 г. – 190,4‰ (Барсуков А.Н., 2012). Основное место в структуре заболеваемости младенцев занимает асфиксия – 19,3%, затем СДР – 9,2%, врожденные аномалии – 7,3%, специфические инфекции – 4,5%, врожденная пневмония – 4,4%. Продолжает расти заболеваемость, но при этом снижается смертность от врожденных пневмоний, инфекций, аномалий развития.

Факторами риска развития инфекций перинатального периода являются мертворождения 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 [Барановская Е.И., 2001]. К факторам риска развития инфекции в родах относят отягощенный акушерский анамнез, хронические очаги инфекции мочеполовой сферы у матери, длительный безводный период, многоводие, околоплодные воды с запахом, лихорадка у матери, недоношенность, акушерские пособия в родах, рождение ребенка в асфиксии [Исмаил М.Н., 2004; Михалевич С. И., 2008]. Сочетание перенесенных инфекционных заболеваний, осложненное течение гестационного периода способствуют реализации внутриутробной инфекции и обуславливают высокую частоту оперативного родоразрешения и воспалительных осложнений [Бубнова Н.И., 2008]. Возбудителями являются хламидии, стафилококки, стрептококки, листерии, трепонемы, токсоплазмы, грибы рода *Candida*, вирусы краснухи, герпес-вирусы и др. [Козлова В.И., 2003]. В настоящее время спектр и характер инфекционных заболеваний изменился в сторону существенного увеличения доли оппортунистических возбудителей. 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 [Макацария А.Д., 2008; Сидельникова В.П., 2006].

Амниотическая жидкость (АЖ) – система защиты плода не только от механических и химических, но и от инфекционных воздействий, обладая асептическими и бактерицидными свойствами [Moise K., 1997]. В норме в околоплодных водах содержится организованный пул белков с антиинфекционной активностью (лизоцим, лактоферрин и др.), а также

интерлейкины [Karacal N., 2005]. В экспериментах было показано, что изучение белкового и цитокинового спектра АЖ служит показателем активности внутриматочной инфекции [Божин Е.Ю., 2002; Pasora P., 2000].

Недоучет степени перинатального риска и его неадекватная интранатальная оценки, в сочетании с элементами «акушерской агрессии» являются одной из основных причин тяжелого состояния у детей при рождении. Несмотря на большое число работ отечественных и зарубежных ученых по проблеме перинатальных инфекций, дискуссионными остаются вопросы перехода инфицирования в инфекционный процесс и последующего развития ВУИ у плода и новорожденного.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Связь работы с крупными научными программами. Диссертационное исследование выполнено в соответствии с темами научных исследований кафедры акушерства и гинекологии УО «Гомельский государственный медицинский университет» «Изучение патогенеза хронических специфических заболеваний, связанных с инфекционной этиологией, разработка методов диагностики и лечения», утверждена Государственным Центром регистрации НИР и ОКР Республики Беларусь 22.12.2004 г., государственная регистрация № 20044272, и «Разработать и внедрить протокол ведения беременных с заболеваниями, передаваемыми половым путем, при невынашивании беременности и угрожаемых состояниях плода», утверждена Государственным Центром регистрации НИР и ОКР Республики Беларусь 15.07.2004 г., государственная регистрация № 20041855.

Научно-исследовательская работа соответствует приоритетным направлениям прикладных научных исследований по изучению закономерностей течения инфекций перинатального периода, их влияния на частоту перинатальных потерь, методов ранней диагностики и лечения осложнений у матери и ребенка, что является актуальными проблемами здравоохранения республики и региона.

Цель исследования: разработать критерии оценки перинатального риска для прогноза исхода родов путем доказательства патогенетической связи маркеров воспаления у матери и плода.

Задачи исследования:

1. Изучить связь воспалительных заболеваний матери с клиническим течением беременности и родов высокого перинатального риска при многоводии.

2. Исследовать клиническое значение показателей эндогенной интоксикации матери, а также индикаторов воспаления: лактоферрина,

интерлейкина-1β, рецепторного антагониста интерлейкина-1β, α- и γ-интерферонов у матери и плода в течение перинатального периода.

3. Выявить патогенетическую роль интерлейкина-1β, рецепторного антагониста интерлейкина-1β, α- и γ-интерферонов в реализации внутриматочной инфекции у женщин с многоводием.

4. Разработать и внедрить в практическое здравоохранение новые критерии оценки перинатального риска с учетом возможной реализации внутриматочной инфекции.

Объект исследования – 228 женщин группы повышенного перинатального риска, отобранных из числа родоразрешенных в родильных отделениях учреждений «Гомельская областная клиническая больница» и «Гомельская городская клиническая больница № 2» в 2003–2006 гг.: 157 обследованных, у которых беременность была осложнена многоводием и 71 пациентка с нормальным объемом околоплодных вод.

Предмет исследования – пренатальные факторы риска: социально-биологические, акушерско-гинекологический анамнез, экстрагенитальные заболевания матери, осложнения беременности, состояние плода, интранатальные факторы риска: материнские, плацентарные и плодовые; клиническое течение беременности и родов, результаты патоморфологического исследования последа, подсчет показателей эндогенной интоксикации, выявление маркеров инфекций перинатального периода: *Chlamydia trachomatis*, вирус Эпштейна–Барр, цитомегаловирус и вирус простого герпеса 6-го типа (*Chl. trachomatis*, EBV, CMV и HHV6), уровень медиаторов воспаления: лактоферрина, интерферонов-α и -γ (α-IF и γ-IF), интерлейкина-1β и рецепторного антагониста интерлейкина-1β (IL-1β и RA-IL-1β), состояние и показатели новорожденных (морфометрия, оценка по шкале Апгар, заболевания).

Положения, выносимые на защиту:

1. Предикторами многоводия с высоким перинатальным и пренатальным риском являются инфекционно-воспалительные заболевания ЛОР-органов ($p < 0,05$), вагинит ($p < 0,02$), хронический сальпингоофорит ($p < 0,005$), хламидийная и уреоплазменная уrogenитальная инфекция, токсоплазмоз, сифилис ($p < 0,02$) в анамнезе, а также перенесенные при беременности ОРЗ (OR=22,9; 95% CI 11,0–47,5), гестационный пиелонефрит во втором триместре (OR=19,5; 95% CI 5,2–73,2) и третьем триместре (OR=7,9; 95% CI 1,8–35,8). Многоводие, являясь клиническим признаком внутриматочной инфекции, сопровождается эндогенной интоксикацией с пороговым уровнем ЛИИ 0,90 усл. ед. ($p = 0,005$), осложняется преждевременным разрывом плодных оболочек при лейкоцитарном индексе интоксикации (ЛИИ) 1,66 усл. ед. ($p = 0,005$), травмами влагалища в родах при гематологическом показателе (ГПИ) более 2,14 ($p = 0,05$). Высокая концентрация в крови лактоферрина с умеренной

вероятностью соотносится с высокими показателями ЛИИ и ГПИ ($LR+=2,7$), а также коррелирует во втором триместре гестации с плацентарными ($R_s=0,4$, $p=0,03$) и плодовыми ($R_s=0,6$, $p=0,003$) интранатальными факторами риска.

2. Субклиническое, хроническое латентное течение воспалительных заболеваний при беременности, внутриматочная инфекция при многоводии сопряжена с локальной и системной реакцией маркеров воспаления и цитокинов: возрастанием концентрации интерферонов- α и - γ , интерлейкина- 1β и низким содержанием рецепторного антагониста интерлейкина- 1β . Циркуляция герпесвирусов в крови матери обусловлена недостаточной противовирусной иммунной защитой с низким содержанием интерферона- α ($LR+=2,2$), интерферона- γ ($LR+=2,4$), интерлейкина- 1β ($LR+=2,5$), лактоферрина ($LR+=7,6$) и связана с высоким перинатальным риском ($p=0,02$). Инфекционно-воспалительные заболевания новорожденного обусловлены внутриматочной инфекцией, что подтверждено корреляцией с концентрацией лактоферрина в крови матери при беременности ($R_s=0,8$, $p=0,05$), прогностическим критерием которых является пороговый уровень лактоферрина в пуповинной крови $73,3$ пг/мл ($p<0,005$).

3. Прогноз перинатального исхода и своевременные мероприятия для предотвращения осложнений беременности и родов, обусловленных внутриматочной инфекцией и многоводием, необходимо проводить с учетом урогенитальной и вирусной инфекции матери, системное влияние которых при беременности подтверждается индикаторами воспаления: виллузит связан с перенесенным ОРЗ при беременности ($p=0,03$), высокой концентрацией интерферона- γ в крови матери ($p=0,04$) и пуповинной крови ($p=0,01$), низким содержанием лактоферрина в материнской крови ($R_s= -0,80$, $p=0,03$), низкой концентрацией в пуповинной крови RA-IL- 1β ($R_s= -0,87$, $p=0,01$).

Личный вклад соискателя. Автором самостоятельно определены цель и задачи исследования, разработаны его этапы и направления, протокол обследования, осуществлено клиническое наблюдение за пациентами и забор материала для исследования. Соискатель принимала непосредственное участие в проведении иммуноферментного анализа и ПЦР-диагностики на базе ЦНИЛ УО «ГГМУ» (зав. ЦНИЛ, канд. мед. наук Е.В. Воропаев), совместно с научными сотрудниками Л.Г. Барри и Н.М. Голубых. Морфологическое исследование последов проводилось на базе отделения детской и перинатальной патологии учреждения здравоохранения «Гомельское областное патологоанатомическое бюро» (зав. отделением Е.В. Морозова).

Основные научные результаты, представленные в диссертации, получены автором лично и изложены в научных публикациях. Анализ особенностей течения беременности, родов и послеродового периода при многоводии изложен в статьях [2, 4], материалах конференций и тезисах докладов [13, 16, 17, 20, 21,

23, 32, 34, 40–43] – вклад диссертанта 90%. Взаимосвязь показателей эндогенной интоксикации и содержания лактоферрина с факторами перинатального отражена в статьях [3–6], материалах конференций и сборниках научных трудов [8, 10, 12, 19, 27, 29, 33, 37] – вклад диссертанта 85%. Уровень цитокинов и интерферонов и вирусемия как факторы перинатального риска представлены в публикациях [3, 5, 6, 11, 12, 25, 26, 28, 36, 40, 41] – вклад диссертанта 90%. Морфологическая структура плаценты, особенности состояния плода и новорожденного при многоводии изложены в статьях [5–7] и материалах конференций [9–12, 14, 15, 18, 22, 28–30, 33, 35, 37–39] – вклад диссертанта 90%. Современным подходам к диагностике и прогнозу реализации ВУИ посвящены статьи и материалы конференций [1, 6, 7, 9, 17–19, 27, 28, 34, 42, 43] – вклад диссертанта 85%. По результатам исследования утверждена МЗ Республики Беларусь инструкция по применению [44], которая внедрена в лечебных учреждениях Гомельской области, акты внедрения прилагаются.

Диссертантом самостоятельно проведены оформление первичной документации на каждую обследованную пациентку, формирование компьютерной базы данных, статистическая обработка, анализ и интерпретация полученных результатов, написание и оформление диссертационной работы, формулирование выводов и положений, выносимых на защиту, подготовка публикаций к печати, выступления с научными докладами.

Апробация результатов диссертации. Полученные результаты исследования доложены и обсуждены на Республиканской научно-практической конференции «Актуальные проблемы медицины», 15-й (Гомель, 18.05.2005), 16-й (Гомель, 08–09.02.2007), 17-й (Гомель, 21–22.02.2008), 18-й (Гомель, 26–27.02.2009), 19-й (Гомель, 23–24.02.2010) и 21-й (Гомель, 16–17.02.2012) итоговых научных сессиях Гомельского государственного медицинского университета; Республиканском VIII съезде акушеров-гинекологов и неонатологов «Безопасное материнство в XXI веке» (Витебск, 17–18.10.2007); научно-практической конференции учреждения «Гомельская областная клиническая больница «Актуальные проблемы медицины» (Гомель, 07.10.2011); Республиканской научно-практической конференции «Вопросы демографической безопасности» (Минск, 23–24.11.2011).

Опубликованность результатов диссертации. По результатам диссертационного исследования опубликовано 44 печатные работы, в том числе 6 статей и 1 тезисы по материалам конференций – в журналах, включенных в Перечень научных изданий Республики Беларусь для опубликования результатов диссертационных исследований, утвержденный высшей аттестационной комиссией Республики Беларусь, 1 инструкция на метод, утвержденная Министерством здравоохранения Республики Беларусь, в рецензируемых зарубежных научных изданиях (Украина, Республика Польша, Нидерланды) –

4 работы, в рецензируемых сборниках материалов международных и республиканских научно-практических конференций – 32 публикации. Без соавторов опубликовано 7 работ.

В авторских листах общий объем публикаций составляет 8,2 авторских листа, из них публикаций, соответствующих пункту 18 Положения о присуждении ученых степеней и присвоении ученых званий в Республике Беларусь – 3,2 авторских листа, других публикаций – 5,0 авторских листа.

Структура и объем диссертации. Диссертация состоит из введения, общей характеристики работы, аналитического обзора литературы, описания материалов и методов исследования, трех глав результатов собственных исследований, заключения, библиографического списка и приложений.

Работа изложена на 117 страницах машинописного текста, содержит 44 таблицы, 13 рисунков, 2 формулы. Библиографический список занимает 16 страниц и включает 96 отечественных источника и 93 зарубежных, а также 44 собственные публикации.

В приложениях представлены инструкция по применению и акты о внедрении результатов исследования.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материал и методы исследования

Нами обследованы 228 женщин из группы повышенного перинатального риска, родоразрешенных в родильных отделениях УГОКБ и ГКБ № 2 в 2003–2006 гг. Основную группу составили 157 человек, у которых беременность была осложнена многоводием, в группу сравнения была включена 71 обследованная с нормальным объемом околоплодных вод. Обследование пациенток проводили согласно инструкции по организации наблюдения беременных женщин и родильниц (Приказ Министерства здравоохранения Республики Беларусь № 288 от 23.12.2004 г., Приказ Министерства здравоохранения Республики Беларусь № 66 от 05.02.2007 г.). Многоводие выявляли при сопоставлении оценки клинических данных и измерения вертикального размера наибольшего пакета околоплодных вод и амниотического индекса с помощью ультразвукового исследования аппаратами «Fucuda FF Sonic UF-750 XT» (Япония), «Megas» (Италия) и «Aloka» (Япония) с использованием линейных и конвексных датчиков. Для оценки состояния плода во время беременности и в родах использовали кардиотокографию фетальными мониторами «Mode 151 Operatore's Manual Fetal Monitor» (Corometric Medical Systems inc., США) с трактовкой данных по шкале Кребса–Фишера. Применяли ультразвуковое исследование плода и плаценты при помощи аппаратов «Fucuda FF Sonic UF-750 XT» (Япония), «Megas» (Италия) и «Aloka» (Япония), доплерометрическое исследование кровотока в системе «мать – плацента –

плод». В раннем неонатальном периоде оценивали степень асфиксии новорожденного по шкале Апгар, измеряли антропометрические данные, осуществляли клиническое наблюдение за состоянием детей, определяли содержание лейкоцитов и лимфоцитов в периферической крови. Для определения интоксикации был вычислен лейкоцитарный индекс интоксикации (ЛИИ) и гематологический показатель интоксикации (ГПИ).

При оценке изменений структур последа пользовались классификацией, включающей дистрофии, расстройства кровообращения, воспаление, патологическую незрелость, плацентарную недостаточность, пороки развития. Методом твёрдофазного иммуноферментного анализа (ИФА) в сыворотке периферической крови беременных, пуповинной крови и околоплодных водах определяли уровень иммуноглобулинов классов IgM, IgG к *Chlamydia trachomatis*, IgM к *Herpes simplex virus*, IgM к *Cytomegalovirus* (диагностические тест-системы ЗАО «Вектор-Бест» (Новосибирск): «ХламиБест *C. trachomatis*-IgM-стрип», «ХламиБест *C. trachomatis*-IgG-стрип», «ВектоЦМВ-IgM-стрип», «ВектоВПГ-IgM-стрип»). ДНК вируса Эпштейна–Барр (EBV), цитомегаловируса (CMV) и вируса герпеса 6-го типа (HHV6) в клиническом материале выявляли, используя коммерческие мультипраймерные тест-системы на основе метода полимеразной цепной реакции (ПЦР) с гибридизационно-флуоресцентной детекцией в режиме «реального времени» «АмплиСенс EBV/CMV/HHV6-скрин-FL» (ООО «ИнтерЛабСервис», Россия). В сыворотке периферической крови беременных, пуповинной крови и околоплодных водах методом ИФА определяли уровень лактоферрина, альфа- и гамма-интерферонов (α -IF и γ -IF), ИЛ-1бета (IL-1 β) и рецепторного антагониста ИЛ-1бета (RA-IL-1 β) (тест-системы «Лактоферрин-стрип», «Альфа-интерферон-ИФА-БЕСТ», «Гамма-интерферон-ИФА-БЕСТ», «ИЛ-1бета-ИФА-БЕСТ», «Рецепторный антагонист ИЛ-1бета-ИФА-БЕСТ» (ЗАО «Вектор-Бест» (Новосибирск)).

Статистическая обработка полученных результатов выполнена с использованием статистического модуля программы Microsoft Excel из пакета Microsoft Office 2003 в среде Windows XP, программы статистического анализа «Statsoft USA Statistica 6.0» for Windows. Статистически значимой признавали 95% вероятность различий ($p < 0,05$)

Полученные результаты

Перинатальный риск у пациенток с многоводием составил 15 (12;20) баллов, в группе с нормальным объемом околоплодных вод был 11 (9;12) баллов ($Z=7,9$; $p < 0,005$). Частота хронических инфекционно-воспалительных заболеваний ЛОР-органов у пациенток с многоводием была 34 (21,7 \pm 3,3%), а при нормальном объеме околоплодных вод – 6 (8,5 \pm 3,3%), $p < 0,05$. Хронический сальпингоофорит в анамнезе был у 60 (38,2 \pm 3,9%) женщин основной группы и у 11 (15,5 \pm 4,3%) – контрольной ($p < 0,005$), вагинит – у 28 (17,8 \pm 3,1%) и у 3

(4,2±2,4%) человек ($p<0,02$), соответственно. Только у беременных с многоводием были диагностированы хронические специфические инфекции, $p<0,02$. Риск многоводия выше у пациенток с медицинскими абортами в анамнезе, $OR=1,8$, 95% CI от 1,0 до 3,3. Гестационный пиелонефрит диагностирован у 28 (17,8±3,1%) беременных основной группы и у 7 (9,9±3,5%) – группы сравнения, преимущественно во II и в III триместрах гестации, $p<0,001$ и $p=0,03$, соответственно. Риск развития многоводия у женщин, перенесших пиелонефрит в сроке 14–27 недель увеличен в 19,5 раз (95% CI от 5,2 до 73,2), а у болевших с 27 недели до родов – выше в 7,9 раза (95% CI от 1,8 до 35,8). В антенатальном периоде острые заболевания респираторного тракта перенесла 51 беременная основной группы, что составило 51,5±5,0% от числа перенесших ОРЗ, и 6 (6,1±2,4 %) пациенток группы сравнения, $\chi^2=4,2$, $p<0,05$. Риск развития многоводия после перенесенного ОРЗ в сроке 22 недели гестации и позже выше, $OR=22,9$, 95% CI от 11,0 до 47,5.

У пациенток с многоводием было 96 (69,1±3,9%) эпизодов угрозы прерывания настоящей беременности, у обследованных группы сравнения – 43 (30,9±3,9%) случая, $\chi^2=38,9$, $p<0,001$. После перенесенного угрожающего выкидыша риск развития патологически повышенного объема околоплодных вод увеличивается, $OR=3,3$, 95% CI (1,8 ; 6,1). У 72 (45,9±4,0%) обследованных основной группы и у 18 (25,4±5,2%) наблюдался вагинит, $p<0,01$.

Запоздалые роды были у только рожениц с многоводием. У женщин в основной группы роды осложнились слабостью родовой деятельности в 28 (21,1±3,5%) случаях, в группе сравнения – в 3 (4,4±2,5%) ($p<0,005$), а патологией третьего периода – в 25 (18,8±3,4%) и 5 (7,3±3,1%) эпизодах, соответственно ($p<0,05$). Кровопотеря в родах была 250 [250; 400] мл и 250 [200; 300] мл, соответственно, $p<0,001$. Установлена связь слабости родовой деятельности с предшествующими абортами и многоводием во время настоящей беременности, $p=0,003$, $b_0=-2,4$, $b_1=-0,4$, $b_2=1,4$, а также с повышенным объемом околоплодных вод и анемией к началу родов, $p=0,007$, $b_0=-2,6$, $b_1=1,4$, $b_2=0,03$. Операция кесарево сечение была выполнена у 24 (15,3±2,9 %) женщин основной группы и у 2 (2,8±1,9 %) – группы сравнения.

При равных показателях ЛИИ и ГПИ до родов у пациенток сравниваемых групп, после родов у родильниц группы сравнения уровень этих параметров значимо выше и составляет 1,9 против 1,2 ($Z=-2,7$, $p=0,007$) и 3,6 против 2,5 ($Z=-2,4$, $p=0,02$). Установлено, что у женщин с многоводием уровень ЛИИ и ГПИ до и после родов значимо изменяется, $p=0,03$ и $p=0,04$, соответственно. У беременных с многоводием и с последующим гистологически диагностированным децидуитом рассчитан пороговый уровень ЛИИ до родов – 0,90 усл. ед. ($AUC=0,73$, чувствительность 50,0%, специфичность 86,5%, $p=0,005$). При нормальном объеме околоплодных вод пороговым значением

ЛИИ для преждевременного разрыва плодных оболочек является 1,66 усл. ед. (AUC=0,69, чувствительность 83,3%, специфичность 54,2%, $p=0,005$). Уровень ГПИ до родов более 2,14 связан с разрывом влагалища в родах (AUC=0,69, чувствительность 83,3%, специфичность 66,4%, $p=0,05$).

У пациенток с многоводием наблюдается тенденция к уменьшению концентрации лактоферрина к родам, в то время как у женщин с нормальным объемом околоплодных вод наблюдается обратное соотношение. При этом, уровень данного белка в родах у обследованных основной группы был 198,8 (96,5; 560,4) нг/мл, а в группе сравнения – 512,0 (283,4; 753,5) нг/мл, $p=0,04$. Установлена ассоциация между уровнем лактоферрина в крови беременных во втором триместре гестации и плацентарными ($R_s=0,4$, $p=0,03$) и плодовыми ($R_s=0,6$, $p=0,003$) интранатальными факторами риска. Установлено, что в диапазоне концентрации лактоферрина выше 75 перцентиля у женщин группы сравнения преобладают значения ЛИИ диапазона 4 квартиля (LR+=2,7). При парамедианных концентрациях лактоферрина у пациенток основной группы преобладают парамедианные значения ГПИ (LR+=2,7), а в четвертом квартильном диапазоне у обследованных группы сравнения – уровни ГПИ выше 75 перцентиля (LR+=2,7).

Уровень α -IF в периферической крови беременных основной группы 0,095 (0,002; 1,550) пг/мл, у рожениц – 4,5 (0,2; 7,5) пг/мл, а у пациенток в группе сравнения – 0,002 (0,002; 0,259), $p<0,05$, по сравнению с беременными. Установлена прямая умеренная корреляционная связь между уровнем α -IF в сыворотке крови женщин с повышенным объемом околоплодных вод и сроком обследования ($R_s=0,4$, $p=0,03$). У рожениц, у которых во время беременности был диагностирован вагинит, концентрация α -IF в периферической крови составляет 1,400 (0,002; 5,500) пг/мл, а у обследованных без указанной патологии – 0,002 (0,002; 0,600) пг/мл, $Z=2,0$, $p=0,04$. Выявлена прямая корреляционная связь умеренной силы между концентрацией α -IF в материнской крови в родах и пренатальными факторами риска: осложнениями беременности ($R_s=0,5$, $p=0,004$) и состоянием плода ($R_s=0,4$, $p=0,008$). Содержание α -IF в периферической крови рожениц коррелирует с уровнем лактоферрина ($R_s= -0,4$, $p=0,02$) и γ -IF ($R_s=0,6$, $p<0,001$).

В последах пациенток, переболевших ОРЗ с фебрильной температурой в I триместре беременности, виллузит выявлен в 80,0±13,3% случаев, хориоамнионит и хориодецидуит – в 30,0±15,3% против 37,4±4,5%, 8,7±2,6% и 6,1±2,2%, соответственно, у не болевших $Z= -2,6$; $p=0,009$, $Z= -2,1$; $p=0,04$, $Z= -2,5$; $p=0,02$. Если женщина заболела в сроке 14–27 недель гестации, то во всех исследованных плацентах была выявлена патологическая незрелость, тогда как у родильниц без указанного осложнения беременности – в 54,3±3,6%, $Z= -2,2$; $p=0,03$, что может быть связано с нарушением формирования плаценты.

У пациенток, перенесших ОРЗ с фебрильной температурой в III триместре беременности, в последах были выявлены хориодецидуит, инфаркты и фиброз стромы ворсин в $40,0 \pm 24,5\%$ образцов, в то время как у остальных обследованных – в $6,7 \pm 2,3\%$ ($Z = -2,5$; $p = 0,01$), $7,6 \pm 2,4\%$ ($Z = -2,5$; $p = 0,01$) и $7,6 \pm 2,4\%$ ($Z = -2,5$; $p = 0,01$), соответственно. Плацентит сопровождается снижением пуповинных концентраций γ -IF ($p = 0,02$) и RA-IL-1 β ($p = 0,05$). При многоводии ППК уменьшен ($p = 0,04$), гестационный пиелонефрит до 13 недель беременности ассоциирован с децидуитом, вагинит – с хориодецидуитом, а ОРЗ в III триместре – с хориодецидуитом и инфарктами плаценты. Если в последе есть признаки восходящей инфекции у роженицы с многоводием повышен ГПИ и сывороточная концентрация γ -IF ($p = 0,03$). У рожениц группы сравнения при воспалительных изменениях в плаценте уровень γ -IF в пуповинной крови 3,1 (1,5; 3,7) пг/мл, RA-IL-1 β – 468,1 (309,4; 1226) пг/мл, а без признаков воспаления – 4,9 (4,0; 6,1) и 1607,0 (880,3; 2508,5) пг/мл, соответственно, $Z = -2,3$; $p = 0,02$ и $Z = -2,0$; $p = 0,05$.

Вагинит во время беременности у обследованных с многоводием ассоциируется с хориодецидуитом в $19,4 \pm 7,1\%$ последов ($3,4 \pm 2,4\%$ – при отсутствии воспаления влагалища), $Z = 2,5$; $p = 0,01$. Сочетание многоводия и ОРЗ в III триместре беременности сопровождается хориодецидуитом в $7,1 \pm 2,8\%$ случаев ($Z = -2,5$; $p = 0,01$). Выявлена связь воспалительных изменений в плацентах женщин с многоводием и перенесенными в I триместре вагинитом и пиелонефритом, $p = 0,04$, $b_0 = -0,22$, $b_1 = -56,6$, $b_2 = 37,2$.

При патологической незрелости плаценты уровень лактоферрина в крови рожениц при повышенном объеме околоплодных вод составил 321,3 (207,0; 447,9) нг/мл, при зрелой плаценте – 133,0 (75,3; 178,8) нг/мл, $Z = -2,1$; $p = 0,04$. У пациенток основной группы с признаками восходящего пути инфицирования последа значение ГПИ до родов было 4,4 (4,1; 10,7) усл. ед., концентрация в периферической крови γ -IF – 12,7 (7,5; 18,2) пг/мл, у остальных рожениц с многоводием – 2,0 (1,2; 4,0) усл. ед. ($Z = 2,3$; $p = 0,03$) и 3,0, 5,4 и 6,0 пг/мл ($Z = 2,1$; $p = 0,03$), соответственно.

Дородовые уровни ЛИИ и ГПИ у матерей с многоводием коррелируют с оценкой новорожденного по шкале Апгар, $R_s = -0,2$, $p = 0,01$ и $R_s = -0,3$, $p = 0,006$, соответственно. Установлена корреляционная связь между асфиксией и содержанием лактоферрина в околоплодных водах, а также сывороточной концентрацией IL-1 β , $R_s = 0,6$, $p = 0,05$ и $R_s = 0,5$, $p = 0,02$, соответственно. У новорожденных группы сравнения уровень лактоферрина в материнской крови коррелирует с инфекционной патологией неонатального периода ($R_s = 0,8$, $p = 0,05$), а IL-1 β – с оценкой по шкале Апгар, $R_s = 0,4$, $p = 0,05$. Инфекционная патология неонатального периода связана с пороговым уровнем лактоферрина в пуповинной крови $< 73,3$ пг/мл (AUC = 0,94, чувствительность 100,0%, специфичность 92,6%,

$p < 0,005$). Асфиксия у новорожденного развивается при сочетании многоводия с преждевременным разрывом плодных оболочек ($p < 0,005$), а также с воспалением плаценты ($p = 0,006$, $b_0 = -2,1$, $b_1 = 1,6$, $b_2 = -0,2$). Инфекционные заболевания ребенка возникают при сочетании повышенного объема околоплодных вод, воспалительных изменений в послеродовой и патологии новорожденного гипоксического генеза ($p = 0,03$, $b_0 = -4,2$, $b_1 = -27,6$, $b_2 = 0,8$, $b_3 = 3,0$).

Выявление генетического материала герпес-вирусов в периферической крови матери сопряжено с увеличением перинатального риска ($Z = 2,3$; $p = 0,02$), преимущественно за счет экстрагенитальных заболеваний ($Z = 2,0$; $p = 0,04$), увеличением частоты многоводия ($Z = 2,2$; $p = 0,03$). Дети, рожденные матерями с вирусемией, имели более низкую оценку по шкале Апгар на 1 минуте жизни ($Z = 2,0$, $p = 0,05$). При вирусемии у пациенток значение ГПИ до родов находится в парамедианном диапазоне ($LR^+ = 2,8$), содержание лактоферрина в периферической крови – в первом квартильном интервале ($LR^+ = 7,6$), уровни α -IF, γ -IF и IL-1 β не превышают 25 перцентиль ($LR^+ = 2,2$, $LR^+ = 2,4$ и $LR^+ = 2,5$, соответственно).

Уровень ЛИИ до родов у пациенток с преждевременным разрывом плодных оболочек был 2,4 (1,9; 3,3), а при своевременном – 1,7 (0,9; 2,2), $Z_t = -2,3$; $p = 0,03$, что может использоваться для прогнозирования указанной патологии. При преждевременном вскрытии амниотических мембран концентрация лактоферрина в сыворотке периферической крови ниже ($Z_t = 2,8$; $p < 0,005$), чем в группе сравнения. Медиана концентрации этого белка в амниотической жидкости в группе женщин с преждевременным амниорексисом выше, чем в сыворотке пуповинной крови ($Z_t = 2,6$; $p < 0,02$) и в материнской крови ($Z_t = 2,4$; $p < 0,02$). У пациенток со своевременным вскрытием плодного пузыря уровень лактоферрина в околоплодных водах в 5,6 раза превышает его концентрацию в пуповинной крови и в 6,0 раза выше, чем в материнской крови ($Z_t = 4,2$ и $Z_t = 4,6$, соответственно; $p < 0,001$).

В периферической крови у обследованных со своевременным излитием околоплодных вод выявлена ассоциация уровней лактоферрина и α -IF и γ -IF ($R_s = -0,37$, $p = 0,05$ и $R_s = -0,37$, $p = 0,05$, соответственно). В околоплодных водах у них обнаружена корреляция содержания указанного белка с содержанием α -IF в пуповинной крови ($R_s = 0,80$, $p = 0,03$), и с концентрацией α -IF в амниотической жидкости ($R_s = -0,76$, $p = 0,03$) и RA-IL-1 β в материнской крови ($R_s = -0,61$, $p = 0,05$). При преждевременном излитии околоплодных вод обнаружена ассоциация между уровнем лактоферрина в пуповинной крови и концентрацией RA-IL-1 β в крови матери и с уровнем IL-1 β в пуповинной крови ($R_s = 0,79$, $p = 0,04$ и $R_s = -0,89$, $p = 0,04$).

Снижение содержания лактоферрина в периферической крови у пациенток в родах ниже 25 перцентилья ассоциируется с увеличением частоты развития

Факторы	ПК
Преждевременные роды	+7
Длительность безводного интервала более 12 часов	+15
Асфиксия у новорожденного	+7
Уровень ЛИИ до родов более 75 процентиля	+2
Значение ГПИ до родов более 75 процентиля	+3
Содержание лактоферрина: менее 25 процентиля	+9
25–75 процентиля	-3
Концентрация α -IF более 75 процентиля	+5
Уровень γ -IF более 75 процентиля	+5
Содержание IL-1 β менее 25 процентиля	+5
Концентрация RA-IL-1 β более 75 процентиля	+7

По достижению в результате последовательного алгебраического суммирования значений ПК пороговой суммы +13 баллов процедура завершается и с уровнем надежности 95,5% прогнозируется высокий риск реализации врожденной инфекции. Если суммарный показатель ПК составляет +20 или +30 баллов, то вероятность точного прогноза достигает соответственно 99 и 99,9%.

Рассчитанную прогностическую таблицу следует использовать у пациенток повышенного перинатального риска как критерий отбора женщин в группы, угрожаемые по реализации инфекций перинатального периода, и, как следствие, для проведения более углубленных диагностических исследований и лечебных процедур (рисунок 1).



Рисунок 1 – Стратегия для предотвращения реализации инфекций перинатального периода

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Основные научные результаты диссертации

На основании проведенного исследования были сделаны выводы:

1. Высокий перинатальный и пренатальный риск при многоводии ($p < 0,005$) обусловлен перенесенными инфекционно-воспалительными заболеваниями ЛОР-органов ($p < 0,05$), вагинитом ($p < 0,02$), хроническим сальпингоофоритом ($p < 0,005$), хламидийной и уреаплазменной урогенитальной инфекцией, токсоплазмозом и сифилисом ($p < 0,02$). Факторами риска многоводия является патология при беременности: ОРЗ (OR=22,9; 95% CI 11,0–47,5), гестационный пиелонефрит во втором триместре (OR=19,5; 95% CI 5,2–73,2) и третьем триместре (OR=7,9; 95% CI 1,8–35,8). Особенности родов при многоводии состоят в запоздалом их начале (OR=4,5; 95% OR 1,1–19,0), слабости родовой деятельности ($p < 0,005$), возрастании доли кесарева сечения ($\chi^2=7,5$, $p < 0,02$), нарушением отделения плаценты от стенки матки ($\chi^2=4,8$, $p < 0,05$), увеличении кровопотери при естественном родоразрешении ($Z_t=3,4$; $p < 0,001$). Аномалии родовой деятельности при многоводии ассоциированы с абортами в анамнезе ($p=0,003$) и анемией в поздние сроки гестации ($p=0,007$) [2, 4, 13, 16, 17, 20, 21, 23, 32, 34, 40, 41–43].

2. Индикаторами воспаления при многоводии являются показатели эндогенной интоксикации (ЛИИ и ГПИ) и изменение концентрации лактоферрина. Для внутриматочной инфекции пороговый уровень ЛИИ 0,90 усл. ед. (чувствительность 50,0%, специфичность 86,5%, $p=0,005$), для преждевременного разрыва плодных оболочек ЛИИ 1,66 усл. ед. (чувствительность 83,3%, специфичность 54,2%, $p=0,005$), для травм влагалища в родах ГПИ более 2,14 (чувствительность 83,3%, специфичность 66,4%, $p=0,05$). Высокая концентрация в крови лактоферрина с умеренной вероятностью соотносится с высокими показателями ЛИИ и ГПИ (LR+=2,7), а также прямо коррелирует во втором триместре гестации с плацентарными ($R_s=0,4$, $p=0,03$) и плодовыми ($R_s=0,6$, $p=0,003$) интранатальными факторами риска [3–6, 8, 10, 12, 19, 27, 29, 33, 37].

3. Концентрация интерферона- α значимо повышается в родах при многоводии ($p=0,002$), вагините ($p=0,04$), коррелирует с осложнениями беременности ($R_s=0,5$, $p=0,004$), состоянием плода ($R_s=0,4$, $p=0,008$), с уровнем в крови лактоферрина ($R_s=-0,4$, $p=0,02$) и интерферона- γ ($R_s=0,6$, $p < 0,001$). Предиктором многоводия является концентрация γ -IF выше 23,5 пг/м в околоплодных водах (чувствительность 100%, специфичность 75%, $p=0,04$). При этом выявление генетического материала герпесвирусов в периферической крови матери сопряжено с содержанием маркеров воспаления в первом квартильном интервале (лактоферрин LR+=7,6; α -IF LR+=2,2; γ -IF LR+=2,4;

IL-1 β LR+=2,5); взаимосвязано с высоким перинатальным риском ($Z=2,3$; $p=0,02$), обусловленным экстрагенитальными заболеваниями ($Z=2,0$; $p=0,04$) и многоводием ($Z=2,2$; $p=0,03$), что реализуется рождением детей в асфиксии ($Z=2,0$, $p=0,05$) и длительным стационарным их лечением [3, 5, 6, 11, 12, 25, 26, 28, 36, 40, 41].

4. Преждевременный разрыв плодных оболочек ассоциируется с высокими значениями ЛИИ ($Z_t=-2,3$; $p=0,03$), высоким содержанием в крови IL-1 β ($Z_t=2,5$; $p<0,02$), в амниотической жидкости – лактоферрина и IL-1 β , низким содержанием в периферической крови лактоферрина ($Z_t=2,8$; $p<0,005$) и RA-IL-1 β , в околоплодных водах γ -IF и RA-IL-1 β , при этом концентрация лактоферрина в пуповинной крови коррелирует с RA-IL-1 β в крови матери ($R_s=0,79$, $p=0,04$), а также с IL-1 β ($R_s=-0,89$, $p=0,04$) в пуповинной крови. Нарушаются существующие при своевременном излитии околоплодных вод корреляционные связи между уровнем лактоферрина в материнской крови и концентрацией в ней α -IF и γ -IF ($R_s=-0,37$, $p=0,05$ и $R_s=-0,37$, $p=0,05$, соответственно), RA-IL-1 β ($R_s=0,79$, $p=0,04$), уровнем α -IF ($R_s=0,80$, $p=0,03$) в пуповинной крови и концентрацией α -IF ($R_s=-0,76$, $p=0,03$) в амниотической жидкости [3].

5. Морфологически подтвержденное воспаление плаценты при многоводии связано с перенесенными при беременности ОРЗ, вагинитом, пиелонефритом, высокой концентрацией γ -IF ($p=0,02$). У женщин с многоводием имеется прямая связь массы плаценты с сывороточным уровнем α -IF ($R_s=0,8$, $p=0,002$) и RA-IL-1 β ($R_s=0,8$, $p=0,01$), при нормальном объеме околоплодных вод обратная связь с концентрацией в крови α -IF ($R_s=-0,5$, $p=0,03$) и прямая связь с концентрацией γ -IF в околоплодных водах ($R_s=0,9$, $p=0,01$) [5, 9–12, 15, 18, 29, 33, 37].

6. Высокая частота гипоксии плода и новорожденного при многоводии ($\chi^2=7,6$, $p<0,01$) связана с высокими значениями показателей эндогенной интоксикации ЛИИ ($p=0,01$) и ГПИИ ($p=0,006$), концентрации лактоферрина в околоплодных водах ($p=0,05$) и IL-1 β в крови матери ($p\leq 0,05$), воспалением плаценты ($p\leq 0,05$). Инфекционно-воспалительные заболевания новорожденного коррелируют с концентрацией лактоферрина в крови матери при беременности ($R_s=0,8$, $p=0,05$) и выявлены при пороговом уровне лактоферрина в пуповинной крови 73,3 пг/мл (чувствительность 100%, специфичность 92,6%, $p<0,005$) [6, 7, 14, 22, 28, 30, 35, 38, 39].

7. Прогноз перинатального исхода и своевременные мероприятия для предотвращения осложнений беременности и родов необходимо проводить с учетом факторов воспаления, что подтверждено выявленными корреляционными связями индикаторов воспаления и эндогенной интоксикации с особенностями клинического течения беременности и родов при многоводии, в том числе:

□ при выявлении IgG к *Chlamydia trachomatis* у матери сывороточное содержание α -IF коррелирует с суммой баллов перинатального риска ($p=0,004$), концентрация γ -IF в крови роженицы коррелирует с массой новорожденного ($p=0,03$) и гематогенным механизмом инфицирования плаценты ($p=0,04$), концентрация γ -IF в пуповинной крови связана с виллузитом ($p=0,01$) и перенесенным ОРЗ при беременности ($p=0,03$);

□ уровень лактоферрина в материнской крови коррелирует с гематогенным механизмом инфицирования последа ($R_s = -0,80$, $p=0,03$);

□ содержание IL-1 β в пуповинной крови коррелирует с осложнениями родов, обуславливающих патологическую кровопотерю матери ($R_s=0,83$, $p=0,02$);

□ пуповинная концентрация RA-IL-1 β ассоциируется с перенесенным ОРЗ ($R_s = -0,80$, $p=0,03$), массой новорожденного ($R_s=0,88$, $p=0,009$), виллузитом ($R_s = -0,87$, $p=0,01$) [1, 6, 7, 9, 17–19, 27, 28, 34, 42, 43].

Рекомендации по практическому использованию результатов

На основе полученных в диссертации данных мы рекомендуем дифференцированный подход к ведению беременных и рожениц с оценкой перинатального риска в баллах по шкале, включающей факторы инфекции плода и новорожденного, значение которых установлено нашим исследованием. Шкала риска может быть использована в учреждениях I–IV уровней перинатальной помощи. При получении суммы баллов выше 13 вносятся коррекции по ведению беременности и родов, определяется соответствующий уровень оказания перинатальной помощи.

В акушерском стационаре III–IV уровня врачом акушером-гинекологом проводится интранатальная переоценка факторов риска, учитывая особенности клинического течения родов и данные лабораторных исследований (ЛИИ, ГПИ, IL-1 β , RA-IL-1 β , α и γ -IF, лактоферрина в периферической и пуповинной крови). Если риск ВУИ высок (более 13 баллов), то назначается терапия, направленная на поддержание функционального состояния фетоплацентарного комплекса и неспецифической резистентности организма матери. При высоком риске врожденной инфекции мать, а в последующем и новорожденный, подлежат обследованию для диагностики методом ПЦР ДНК *Chl. trachomatis*, HHV-6, CMV, EBV, после чего корректируется лечение с учетом этиологии инфекции.

На основании полученных результатов разработана и внедрена инструкция по применению «Ведение беременных при инфекциях, передаваемых половым путем», утвержденная Министерством здравоохранения Республики Беларусь 24.12.2007 г. № 081-0906.

Результаты исследования используются в учебном процессе при проведении лекций и практических занятий по акушерству и гинекологии со студентами, клиническими ординаторами, аспирантами.

СПИСОК ПУБЛИКАЦИЙ СОИСКАТЕЛЯ

Статьи в рецензируемых журналах

1. Корбут, И.А. Околоплодные воды и их значение при внутриутробной инфекции / И.А. Корбут, Е.И. Барановская // Медицинская панорама. – 2006. – № 4. – С. 65–67.

2. Корбут, И.А. Течение беременности, родов и послеродового периода у пациенток группы высокого перинатального риска / И.А. Корбут // Проблемы здоровья и экологии. – 2007. – № 3 (13). – С. 60–66.

3. Корбут, И.А. Маркеры воспаления при преждевременном разрыве амниотических мембран / И.А. Корбут, Е.И. Барановская, Е.В. Воропаев, Л.Г. Барри, Н.М. Голубых // Проблемы здоровья и экологии. – 2009. – № 1 (19). – С. 78–83.

4. Корбут, И.А. Предикторы многоводия и осложнения родов у беременных группы повышенного перинатального риска / И.А. Корбут, Е.И. Барановская // Охрана материнства и детства. – 2009. – № 2 (14). – С. 92–93.

5. Корбут, И.А. Морфологическая структура плаценты и факторы иммунной защиты у пациенток высокого перинатального риска / И.А. Корбут, Е.И. Барановская, Е.В. Воропаев, Е.В. Морозова // Известия НАН Беларуси. – 2010. – № 1. – С. 85–92.

6. Корбут, И.А. Прогнозирование реализации врожденной инфекции у родильниц Гомельской области при повышенном перинатальном риске / И.А. Корбут // Медико-биологические проблемы жизнедеятельности. – 2012. – № 1 (7). – С. 54–61.

7. Корбут, И.А. Стратегия снижения риска реализации перинатальных инфекций / И.А. Корбут // Проблемы здоровья и экологии. – 2012. – № 2 (37). – С. 78–83.

Публикации в сборниках научных трудов

8. Корбут, И.А. Концентрация лактоферрина у беременных группы высокого перинатального риска / И.А. Корбут, Е.И. Барановская // Достижения медицинской науки Беларуси. – 2005. – Вып. X. – С. 142–143.

9. Корбут, И. А. Факторы риска трансплацентарного переноса IgG к *Chlamydia trachomatis* / И.А. Корбут, Е.И. Барановская // Труды молодых ученых 2009: сб. науч. работ / под ред. С.Л. Кабака. – Минск: БГМУ, 2009. – Вып. 2. – С. 81–84.

10. Корбут, И.А. Показатели неспецифической резистентности при осложнениях беременности и родов / И.А. Корбут, Е.И. Барановская // Достижения медицинской науки Беларуси. – 2010. – Вып. XV. – С. 152–153.

Материалы конференций, съездов, конгрессов

11. Корбут, И.А. Состояние новорожденных при многоводии у матери / И.А. Корбут, Е.И. Барановская, С.Е. Мальцева, Т.Э. Ядренцева // Актуальные проблемы медицины Гомельской области : материалы науч.-практ. конф., посвящ. 60-летию Гомельской областной клинической больницы. – 2004. – С. 95.

12. Корбут, И.А. Морфология последа при многоводии / И.А. Корбут, Е.И. Барановская, С.Е. Мальцева // Актуальные проблемы медицины Гомельской области : материалы науч.-практ. конф., посвящ. 60-летию Гомельской областной клинической больницы. – 2004. – С. 96.

13. Корбут, И.А. Течение беременности при многоводии / И.А. Корбут, Т.Э. Ядренцева, Е.И. Барановская, Е.Н. Пашкевич // Актуальные проблемы медицины Гомельской области : материалы науч.-практ. конф., посвящ. 60-летию Гомельской областной клинической больницы. – 2004. – С. 97.

14. Корбут, И.А. Патология околоплодных вод при внутриутробном инфицировании / И.А. Корбут // Актуальные проблемы медицины : материалы II Белорусско-американской конф. врачей и 14-й научной сессии Гомельск. гос. мед. ун-та, посвящ. 18-летию Чернобыльской катастрофы. – 2004. – С. 62–63.

15. Корбут, И.А. Цитокины и белки острой фазы в патогенезе внутриутробной инфекции / И.А. Корбут // Актуальные проблемы медицины : материалы II Белорусско-американской конф. врачей и 14-й научной сессии Гомельск. гос. мед. ун-та, посвящ. 18-летию Чернобыльской катастрофы. – 2004. – С. 64–65.

16. Корбут, И.А. Уровень знаний подростков города Гомеля и беременных группы высокого перинатального риска в области охраны репродуктивного здоровья / И.А. Корбут, Д.В. Василевская, С.Н. Бураковский, М.А. Кустова // Актуальные вопросы теоретической и практической медицины : материалы Респ. науч.-практ. конф., посвящ. 15-летию образования Гомельск. гос. мед. ун-та, Гомель, 1–2 февраля 2005 г. / Гомельск. гос. мед. ун-т ; редкол. : С.В. Жаворонок [и др.]. – Гомель, 2005. – Т. 1. – С. 140–141.

17. Корбут, И.А. Морбидный фон и течение родов у беременных с многоводием и антителами IgG к *Chlamydia trachomatis* в сыворотке крови / И.А. Корбут, Е.И. Барановская // Актуальные проблемы медицины : материалы Респ. науч.-практ. конф. и 15-й научной сессии ГГМУ, Гомель, 18–20 мая 2005 г. ; редкол. : С.В. Жаворонок [и др.]. – Гомель, 2005. – Т. 2. – С. 79–81.

18. Корбут, И.А. Морфология плаценты у беременных с многоводием и антителами IgG к *Chlamydia trachomatis* в сыворотке крови / И.А. Корбут, Е.И. Барановская // Актуальные проблемы медицины : материалы Респ. науч.-практ. конф. и 15-й научной сессии ГГМУ, Гомель, 18–20 мая 2005 г. ; редкол. : С.В. Жаворонок [и др.]. – Гомель, 2005. – Т. 2. – С. 81–83.

19. Корбут, И.А. Уровень лактоферрина у беременных с многоводием и антителами JgG к Chlamydia trachomatis в сыворотке крови / И.А. Корбут, Е.И. Барановская // Актуальные проблемы медицины : материалы Респ. науч.-практ. конф. и 15-й научной сессии ГГМУ, Гомель, 18–20 мая 2005 г. ; редкол. : С.В. Жаворонок [и др.]. – Гомель, 2005. – Т. 2. – С. 83–85.

20. Корбут, И.А. Показатели репродуктивного здоровья у беременных с многоводием / И.А. Корбут, С.Н. Бураковский, Д.Л. Василевская, М.А. Кустова // Актуальные проблемы медицины : материалы Респ. науч.-практ. конф. и 15-й научной сессии ГГМУ, Гомель, 18–20 мая 2005 г. ; редкол. : С.В. Жаворонок [и др.]. – Гомель, 2005. – Т. 2. – С. 85 – 86.

21. Корбут, И. А. Течение беременности и родов у женщин с многоводием / И.А. Корбут, С.Н. Бураковский, Д.Л. Василевская, М.А. Кустова, Е.Н. Пашкевич // Актуальные проблемы медицины : материалы Респ. науч.-практ. конф. и 15-й научной сессии ГГМУ, Гомель, 18–20 мая 2005 г. ; редкол. : С.В. Жаворонок [и др.]. – Гомель, 2005. – Т. 2. – С. 86–88.

22. Vasilevskaja, D.L. Health indices estimation of children born by mothers with polyhydramnion / D.L. Vasilevskaja, I.A. Korbut, S.N. Burakovsky, M.A. Kustova, E.I. Baranovskaja // 12th International Student Congress of Medical Sciences. Groningen, the Netherlands. 2005. – P. 129.

23. Vasilevskaja, D. Parameters of reproductive health at pregnant women with polyhydramnion / D. Vasilevskaja, I. Korbut, S. Burakovsky, M. Kustova // Przegląd lecarski. – 2005. – Т. 62. – P. 70.

24. Korbut, I. Level of knowledge of teenagers and pregnant women in sphere of reproductive health/ I. Korbut, D. Vasilevskaja, S. Burakovsky, M. Kustova./ 13th International Student Congress of Medical Sciences. Groningen, the Netherlands 2006. – P. 249.

25. Корбут, И.А. Значение цитокинов при физиологической и патологической беременности / И.А. Корбут, Е.И. Барановская // Сигнальные механизмы регуляции физиологических функций : сборник материалов Международной конференции. – Минск, 2007. – С. 122–124.

26. Корбут, И.А. Концентрация провоспалительных цитокинов в сыворотке крови женщин высокого перинатального риска / И.А. Корбут, Е.И. Барановская // Актуальные проблемы медицины : сборник научных статей Респ. науч.-практ. конф. и 16-й итоговой научной сессии ГГМУ, Гомель, 8–9 февраля 2007 г. / Гомельск. гос. мед. ун-т ; редкол. : С.В. Жаворонок [и др.]. – Гомель, 2007. – Т. 4. – С. 102–105.

27. Корбут, И.А. Уровень лактоферрина в сыворотке материнской крови, пуповинной крови и в околоплодных водах при многоводии и выявлении антител класса G к Chlamydia trachomatis / И.А. Корбут, Е.В. Воропаев // Безопасное материнство в XXI веке : сборник материалов VIII съезда акушеров-

гинекологов и неонатологов, Витебск, 17–18 октября 2007 г. / Мин-во здравоохран. Респ. Беларусь, Витебск. гос. мед. ун-т, ГУ «Респ. науч.-практ. центр «Мать и дитя» ; редкол. : В.И. Жарко [и др.]. – Витебск, 2007. – С. 190–192.

28. Корбут, И.А. Показатели интерферонового статуса у матери и плода при многоводии и генитальном хламидиозе / И.А. Корбут, Е.И. Барановская // Безопасное материнство в XXI веке : сборник материалов VIII съезда акушеров-гинекологов и неонатологов, Витебск, 17–18 октября 2007 г. / Мин-во здравоохран. Респ. Беларусь, Витебск. гос. мед. ун-т, ГУ «Респ. науч.-практ. центр «Мать и дитя» ; редкол. : В.И. Жарко [и др.]. – Витебск, 2007. – С. 192–195.

29. Корбут, И.А. Состояние иммунного ответа при воспалении в плаценте у женщин группы высокого перинатального риска / И.А. Корбут, Е.И. Барановская, Е.В. Воропаев, Е.В. Стог // Проблемы и перспективы развития медицины в постчернобыльский период : сборник науч. статей Респ. науч.-практ. конф. студ. и молодых ученых : в 2 т., Гомель, март 2008 г. / Гомельск. гос. мед. ун-т ; редкол. : А.Н. Лызиков [и др.]. – Гомель, 2008. – Вып. 8. – Т. 1. – С. 149–152.

30. Корбут, И.А. Факторы иммунной защиты при асфиксии у детей, рожденных женщинами группы высокого перинатального риска / И.А. Корбут // Актуальные проблемы медицины : сборник науч. статей Респ. науч.-практ. конф. и 17-й итог. науч. сессии ГГМУ, Гомель, 21–22 февраля 2008 г. / Гомельск. гос. мед. ун-т ; редкол. : А.Н. Лызиков [и др.]. – Гомель, 2008. – Т. 2. – С. 137–140.

31. Корбут, И.А. Особенности иммунного ответа беременных с многоводием на фоне антибактериальной терапии / И.А. Корбут, Е.И. Барановская, Е.Л. Лакудас // Инфекции в практике клинициста. Антибактериальная и противовирусная терапия на догоспитальном и госпитальном этапах : материалы науч.-практ. конф. с междунар. участием, Харьков, 27–28 марта 2008 г. / Мин-во здравоохран. Украины, Харьк. мед. академия последипл. образ., Харьк. нац. ун-т им. В.Н. Каразина ; под. общ. ред. В.П. Малого, И.С. Кратенко. – Харьков, 2008. – С. 173–174.

32. Корбут, И.А. Влияние возраста роженицы на течение беременности и родов / И.А. Корбут // Актуальные проблемы медицины : материалы Республ. науч.-практ. конф. и 18-й итог. науч. сессии ГГМУ, 26–27 февраля 2009 г. : в 4 т. / Гомельск. гос. мед. ун-т ; редкол. : А.Н. Лызиков [и др.]. – Гомель, 2009. – Т. 2. – С. 165–167.

33. Корбут, И.А. Прогнозирование воспаления плаценты по показателям эндогенной интоксикации / И.А. Корбут // Материалы юбил. науч.-практ. конф., посвящ. 90-летию здравоохранения республики Беларусь, Минск, 19 июня 2009 г. ; редкол. В.И. Жарко и др. – Минск : БелМАПО, 2009. – С. 696–698.

34. Корбут, И.А. Инфекционно-воспалительные заболевания и осложнения перинатального периода у пациенток повышенного риска / И.А. Корбут, Е.И. Барановская // Актуальные проблемы медицины : материалы Республ. науч.-практ. конф. и 19-й итог. науч. сессии ГГМУ, Гомель, 23–24 февраля 2010 г. : в 4 т. / Гомельск. гос. мед. ун-т ; редкол. : А.Н. Лызиков [и др.]. – Гомель, 2010. – Т. 2. – С. 155–158.

35. Корбут, И.А. Состояние детей, рожденных матерями высокого перинатального риска / И.А. Корбут, Е.И. Барановская // Актуальные проблемы медицины Гомельской области : материалы науч.-практ. конф. Гомельской областной клинической больницы ; редкол. : А.И. Касим [и др.]. – Гомель, 2010. – С. 56–58.

36. Корбут, И.А. Маркеры герпесвирусных инфекций в крови беременных и осложнения гестационного периода / И.А. Корбут, Е.И. Барановская // Актуальные проблемы медицины : сборник научных статей Республ. науч.-практ. конф. посвящ. 20-летию ГГМУ, Гомель, 24–25 февраля 2011 г. / Гомельск. гос. мед. ун-т ; редкол. : А.Н. Лызиков [и др.]. – Гомель, 2011. – Т. 2. – С. 113–115.

37. Корбут, И.А. Роль факторов иммунной защиты при плацентите / И.А. Корбут, Е.И. Барановская // Актуальные проблемы медицины : сборник научных статей Республ. науч.-практ. конф., посвящ. 20-летию ГГМУ, Гомель, 24–25 февраля 2011 г. / Гомельск. гос. мед. ун-т ; редкол.: А.Н. Лызиков [и др.]. – Гомель, 2011. – Т. 2. – С. 115–118.

38. Корбут, И.А. Течение периода новорожденности у детей при многоводии у матери / И.А. Корбут, Е.И. Барановская, С.Е. Мальцева, И.А. Прядихина // Актуальные проблемы медицины Гомельской области : материалы ежегодной науч.-практ. конф., Гомель, 7 октября 2011 г. / под общ. ред. А.И. Касима, А.А. Литвина. – Гомель, 2011. – С. 46–49.

39. Корбут, И.А. Ранний неонатальный период у детей при высоком перинатальном риске у матери / И.А. Корбут, Е.И. Барановская, С.Е. Мальцева, И.А. Прядихина // Актуальные проблемы медицины Гомельской области : материалы ежегодной науч.-практ. конф., Гомель, 7 октября 2011 г. / под общ. ред. А.И. Касима, А.А. Литвина. – Гомель, 2011. – С. 49–51.

40. Корбут И.А. Прогностические факторы развития перинатальной патологии при высоком перинатальном риске / И.А. Корбут / Студенческая медицинская наука XXI века : сборник научных статей международной конф., Витебск, 3–4 ноября 2011 г. – Витебск, 2011. – С. 294–295.

41. Корбут И.А. Прогностические факторы развития многоводия у пациенток высокого перинатального риска / И.А. Корбут, Е.И. Барановская // Сборник научных трудов и материалов науч.-практ. конф., РНПЦ, Минск, 23–24 ноября 2011 г. – Минск, 2011. – С. 74–77.

42. Корбут, И.А. Роль факторов иммунной защиты при обнаружении IgG к *Chlamydia trachomatis* у рожениц высокого перинатального риска / И.А. Корбут // Актуальные проблемы медицины: материалы Республ. науч.-практ. конф. и 21-й итог. науч. сессии ГГМУ, Гомель, 16–17 февраля 2012 г. : в 4 т. / Гомельск. гос. мед. ун-т ; редкол. : А.Н. Лызиков [и др.]. – Гомель, 2012. – Т. 2. – С. 175–178.

43. Корбут, И.А. Выявление маркеров хламидиоза у рожениц и перинатальный риск / И.А. Корбут, Е.И. Барановская// Актуальные проблемы медицины : материалы Республ. науч.-практ. конф. и 21-й итог. науч. сессии ГГМУ, Гомель, 16–17 февраля 2012 г. : в 4 т. / Гомельск. гос. мед. ун-т ; редкол. : А.Н. Лызиков [и др.]. – Гомель, 2012. – Т. 2. – С. 178–180.

Материалы внедрения

44. Ведение беременных при инфекциях, передаваемых половым путем : инструкция по применению ; утверждена МЗ РБ 24.12.2007 № 081-0906. – Гомель : ГГМУ, 2008. – 12 с.

РЭЗІЮМЭ

Корбут Ірына Аляксандраўна

Клінічнае значэнне маркёраў запалення ў ацэнцы перынатальнай рызыкі пры мнагаводдзі

Ключавыя словы: цяжарнасць, перынатальная рызыка, перынатальная інфекцыя, ЛШ, ГШ, лактаферын, α -IF, γ -IF, IL-1 β , RA-IL-1 β .

Мэта даследавання: распрацаваць крытэрыі ацэнкі перынатальнай рызыкі для прагнозу зыходу родаў шляхам доказу патагенетычнай сувязі маркёраў запалення ў маці і плода.

Метады даследавання: клінічны, патамарфалагічны, ІФА, ПЦР, статыстычныя.

Аб'ект даследавання: за 2003–2006 гг. абследавана 228 цяжарных з павышанай перынатальнай рызыкай: 157 – з мнагаводдзем і 71 – з нармальным аб'ёмам каляплодных вод. Падлічаны ЛШ і ГШ, выяўлены маркёры хламідыйнай і герпесвірусных інфекцый, вызначаны ўзроўні паказчыкаў неспецыфічнай рэзістэнтнасці (лактаферын, α -IF, γ -IF, IL-1 β , RA-IL-1 β).

Вынікі. Прэдыктарамі мнагаводдзя з'яўляюцца інфекцыйна-запаленчыя захворванні ў анамнезе, а таксама перанесеныя пры цяжарнасці ВРЗ і піеланефрыт. Мнагаводдзе суправаджаецца парогавым узроўнем ЛШ 0,90 ум. адз. ($P=0,005$), ускладняецца заўчасным разрывам плодных абалонак пры ЛШ 1,66 ум. адз. ($P=0,005$), траўмамі похвы ў родах пры ГШ больш 2,14 ($p=0,05$). Цячэнне запаленчых захворванняў пры цяжарнасці, унутрыматачная інфекцыя пры мнагаводдзі звязана з узрастаннем канцэнтрацыі α -IF, γ -IF, IL-1 β і нізкім утрыманнем RA-IL-1 β . Цыркуляцыя герпесвірусаў у крыві маці асацыявана з нізкім утрыманнем α -IF ($LR+=2,2$), γ -IF ($LR+=2,4$), IL-1 β ($LR+=2,5$), лактаферыну ($LR+=7,6$) і звязана з высокай перынатальнай рызыкай ($p=0,02$). Прагнастычным крытэрыем інфекцыйна-запаленчых захворванняў нованароджанага з'яўляецца парогавы ўзровень лактаферыну ў пупавіннай крыві 73,3 пг/мл ($p<0,005$). Вілузіт звязаны з перанесеным ВРЗ пры цяжарнасці ($p=0,03$), высокай канцэнтрацыяй γ -IF у крыві маці ($p=0,04$) і пупавіннай крыві ($p=0,01$), нізкім утрыманнем лактаферыну ў матчынай крыві ($R_s= -0,80$, $p=0,03$), нізкай канцэнтрацыяй у пупавіннай крыві RA-IL-1 β ($R_s= -0,87$, $p=0,01$).

Навізна даследавання. Упершыню ў Беларусі вызначана клінічнае значэнне маркёраў запалення пры мнагаводдзі і ўстаноўлены прагнастычныя фактары рызыкі з іх ацэнкай пры цяжарнасці высокай перынатальнай рызыкі.

Вобласць прымянення: акушэрства, неанаталогія.

РЕЗЮМЕ

Корбут Ирина Александровна

Клиническое значение маркеров воспаления в оценке перинатального риска при многоводии

Ключевые слова: беременность, перинатальный риск, перинатальные инфекции, ЛИИ, ГПИ, лактоферрин, α -IF, γ -IF, IL-1 β , RA-IL-1 β .

Цель исследования: разработать критерии оценки перинатального риска для прогноза исхода родов путем доказательства патогенетической связи маркеров воспаления у матери и плода.

Методы исследования: клинический, патоморфологический, ИФА, ПЦР, статистические.

Объект исследования: за 2003–2006 гг. обследовано 228 беременных с повышенным перинатальным риском: 157 – с многоводием и 71 – с нормальным объемом околоплодных вод. Подсчитаны ЛИИ и ГПИ, выявлены маркеры хламидийной и герпесвирусных инфекций, определены уровни показателей неспецифической резистентности (лактоферрин, α -IF, γ -IF, IL-1 β , RA-IL-1 β).

Результаты. Предикторами многоводия являются инфекционно-воспалительные заболевания в анамнезе, а также перенесенные при беременности ОРЗ и пиелонефрит. Многоводие сопровождается пороговым уровнем ЛИИ 0,90 усл. ед. ($p=0,005$), осложняется преждевременным разрывом плодных оболочек при ЛИИ 1,66 усл. ед. ($p=0,005$), травмами влагалища в родах при ГПИ более 2,14 ($p=0,05$). Течение воспалительных заболеваний при беременности, внутриматочная инфекция при многоводии сопряжена с возрастанием концентрации α -IF, γ -IF, IL-1 β и низким содержанием RA-IL-1 β . Циркуляция герпесвирусов в крови матери ассоциирована с низким содержанием α -IF (LR+=2,2), γ -IF (LR+=2,4), IL-1 β (LR+=2,5), лактоферрина (LR+=7,6) и связана с высоким перинатальным риском ($p=0,02$). Прогностическим критерием инфекционно-воспалительных заболеваний новорожденного является пороговый уровень лактоферрина в пуповинной крови 73,3 пг/мл ($p<0,005$). Виллузит связан с перенесенным ОРЗ при беременности ($p=0,03$), высокой концентрацией γ -IF в крови матери ($p=0,04$) и пуповинной крови ($p=0,01$), низким содержанием лактоферрина в материнской крови ($R_s=-0,80$, $p=0,03$), низкой концентрацией в пуповинной крови RA-IL-1 β ($R_s=-0,87$, $p=0,01$).

Новизна исследования. Впервые в Беларуси определено клиническое значение маркеров воспаления при многоводии и установлены прогностические факторы риска с их оценкой при беременности высокого перинатального риска.

Область применения: акушерство, неонатология.

SUMMARY

Korbut Irina

The clinical significance of inflammatory markers in the assessment of perinatal risk for polyhydramnios

Keywords: pregnancy, perinatal risk, perinatal infection, LII, HII, lactoferrin, α -IF, γ -IF, IL-1 β , RA-IL-1 β .

Purpose: to determine the most significant etiopathogenic mechanisms polyhydramnios due to intrauterine infection, pregnancy, high perinatal risk and establish prognostic risk factors with their assessment.

Methods: clinical, pathologic, ELISA, PCR, statistical.

Object: for 2003–2006 surveyed 228 pregnant women with high perinatal risk: 157 – with polyhydramnios and 71 – with a normal amount of amniotic fluid. Calculated LII GUIs, markers identified Chlamydia and herpes virus infections, defined levels of nonspecific resistance indices (lactoferrin, α -IF, γ -IF, IL-1 β , RA-IL-1 β).

Results. Predictors of polyhydramnios are infectious and inflammatory diseases in history, as well as deferred during pregnancy ARD and pyelonephritis. Polyhydramnios is accompanied by a trigger level LII 0.90 s. u. (P=0,005), complicated by premature rupture of membranes at HII 1.66 s. u (P=0,005), injury of the vagina during childbirth HII over 2,14 (p=0,05). During inflammatory diseases of pregnancy, intrauterine infection with polyhydramnios is associated with an increase in the concentration of α -IF, γ -IF, IL-1 β and low RA-IL-1 β . Circulation herpesviruses in maternal blood is associated with low α -IF (LR+=2,2), γ -IF (LR+=2,4), IL-1 β (LR+=2,5), lactoferrin (LR+=7,6) and is associated with high perinatal risk (p=0.02). Predictor of infectious and inflammatory diseases of the newborn is a threshold level of lactoferrin in the umbilical cord blood of 73,3 pg/ml (p<0,005). Villuzitis is associated with a history of acute respiratory infections during pregnancy (p=0,03), high concentrations of γ -IF in maternal blood (p=0,04) and cord blood (p=0,01), low content of lactoferrin in the maternal blood (Rs= -0,80, p=0,03), low concentration of RA-IL-1 β in cord blood (Rs= -0,87, p=0,01).

Purpose: to develop criteria for evaluation of perinatal risk to forecast the outcome of labor by the evidence of the pathogenetic connection of inflammatory markers in the mother and fetus.

Scope: obstetrics, neonatology.

Подписано в печать 20.12.12. Формат 60×84/16. Бумага писчая «Zoom».

Печать ризографическая. Гарнитура «Times».

Усл. печ. л. 1,39. Уч.-изд. л. 1,6. Тираж 60 экз. Заказ 5.

Издатель и полиграфическое исполнение:

учреждение образования «Белорусский государственный медицинский университет».

ЛИ № 02330/0494330 от 16.03.2009.

Ул. Ленинградская, 6, 220006, Минск.