

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



О.Н. Волкова

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.

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 (лизозим, 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 урогенитальная 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 родильницы с многоводием повышен ГПИ и сывороточная концентрация γ -IF ($p = 0,03$). У родильниц 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 родильниц 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 родильниц 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 процентиля ($LR_+ = 2,2$, $LR_+ = 2,4$ 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 процентиля ассоциируется с увеличением частоты развития

многоводия ($25,0 \pm 7,2\%$ против $66,7 \pm 16,7\%$, соответственно, $OR=6,0$, 95% CI от 1,2 до 29,1).

Перинатальный риск у обследованных с маркерами хламидийной инфекции составил 13 (12; 22) баллов, без указанных маркеров – 12 (10; 15) баллов. У пациенток с маркерами хламидиоза выявлена корреляционная связь уровня лактоферрина в материнской крови и гематогенного инфицирования последа ($R_s = -0,80$, $p=0,03$), а его пуповинная концентрация коррелирует с частотой вагинита ($R_s = -0,56$, $p=0,03$). У пациенток с маркерами хламидийной инфекции выявлена корреляция концентрации α -IF в материнской крови с частотой многоводия ($R_s=0,50$, $p=0,001$), гипоксии плода ($R_s=0,40$, $p=0,01$) и травм влагалища ($R_s=-0,39$, $p=0,02$). У женщин с выявленными иммуноглобулинами класса G к *Chl. trachomatis* выявлена корреляционная связь сыровоточного содержания α -интерферона с баллами перинатального риска ($R_s=0,74$, $p=0,004$) и повышенным объемом околоплодных вод ($R_s=0,60$, $p=0,03$). У рожениц с маркерами хламидиоза сыровоточный уровень γ -IF коррелирует с многоводием ($R_s=0,62$, $p=0,02$), массой новорожденного ($R_s=0,62$, $p=0,03$) и признаками гематогенного инфицирования последа ($R_s=0,83$, $p=0,04$), а пуповинный – с перенесенными ОРЗ ($R_s=0,80$, $p=0,03$) и виллузитом ($R_s = -0,87$, $p=0,01$). Пуповинная концентрация γ -IF $\geq 3,03$ пг/мл является прогностически значимой для развития воспалительных изменений в последе (AUC=1,0, чувствительность 100%, специфичность 100%, $p<0,001$). У женщин с маркерами хламидиоза установлена корреляционная связь между сыровоточным содержанием IL-1 β и многоводием ($R_s=0,67$, $p=0,01$), а уровень этого цитокина в пуповинной крови коррелирует с осложнениями родов, обуславливающими большой объем кровопотери в родах ($R_s=0,83$, $p=0,02$). Пуповинная концентрация RA-IL-1 β ассоциируется с перенесенным ОРЗ ($R_s = -0,80$, $p=0,03$), массой новорожденного ($R_s=0,88$, $p=0,009$) и виллузитом ($R_s = -0,87$, $p=0,01$).

С помощью метода А. Вальда, А.А. Генкина и формулы Кульбаха мы вычислили факторы для получения индивидуального прогноза, наиболее значимые из которых приведены в таблице 1.

Таблица 1 – Балльная оценка факторов риска реализации внутриутробной инфекции при повышенном перинатальном риске

Факторы	ПК
Возраст матери до 18 лет	+9
Масса тела $\geq 25\%$ 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

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 ГПИ ($p=0,006$), 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. Vasilevskaia, D.L. Health indices estimation of children born by mothers with polyhydramnion / D.L. Vasilevskaia, 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. Vasilevskaia, D. Parameters of reproductive health at pregnant women with polyhydramnion / D. Vasilevskaia, 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. Vasilevskaia, 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, ГПІ, 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 ГПІ, 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 ГПІ 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.

РЕПОЗИТОРИЙ БГМУ

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.