

УЧРЕЖДЕНИЕ ОБРАЗОВАНИЯ  
«БЕЛОРУССКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»

УДК 616.6-022-06:618.39-02

**ЛАШКЕВИЧ**  
**Елена Леонидовна**

**ПРЕЖДЕВРЕМЕННЫЕ РОДЫ КАК СЛЕДСТВИЕ  
УРОГЕНИТАЛЬНОЙ ИНФЕКЦИИ**

Автореферат  
диссертации на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

по специальности 14.01.01 – акушерство и гинекология

Минск 2016

Научная работа выполнена в УО «Гомельский государственный медицинский университет».

**Научный руководитель:** **Барановская Елена Игоревна**, доктор медицинских наук, профессор, 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»

**Гутикова Людмила Витольдовна**, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой акушерства и гинекологии УО «Гродненский государственный медицинский университет»

**Оппонирующая организация:** ГУ «Республиканский научно-практический центр «Мать и дитя»

Защита состоится 22 июня 2016 г. в 12.00 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. e-mail: uchsovet@bsmu.by, т. 272-55-98.

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

Автореферат разослан «\_\_\_\_» мая 2016 г.

Ученый секретарь совета  
по защите диссертаций,  
кандидат медицинских наук



О. Н. Волкова

## ВВЕДЕНИЕ

Невынашивание беременности (НБ) является одним из наиболее приоритетных вопросов современного акушерства в связи со значительной распространенностью неблагоприятных исходов для матери и новорожденного [Унаниян А. Л. и др., 2014; Хомяк Н. В., Мамчур В. И., Хомяк Е. В., 2014; Венцковская И. Б., Проценко О. Н., 2015; Жукова Н. П., Арестова И. М., 2015]. Частота преждевременных родов (ПР) в мире, несмотря на развитие современных технологий, не имеет тенденции к снижению и составляет от 3,3 до 12,8% от всех родов [Пересада О. А., Котова Г. С., 2011; Дуда Вит. И., Дуда В. И., Васильев С. А., 2012; Ходжаева З. С., Федотовская О. И., Донников А. Е., 2014; Muglia L. J., Katz M., 2010]. На долю недоношенных детей приходится 60–70% ранней неонатальной смертности и 65–75% детской смертности [Ananth S. V., Vintzileos A. M., 2006]. Тяжелые психоневрологические нарушения у детей с экстремально низкой и очень низкой массой тела встречаются в 12–19% [Самсонова Т. В. и др., 2014]. В Республике Беларусь в 2014 году было зарегистрировано 4934 ПР (3,9% от всех родов), в 2015 г. – 5023 ПР (3,9% от всех родов). В структуре мертворожденных в Республике Беларусь в 2015 году недоношенные новорожденные составили 55,0%.

Одной из ведущих причин ПР является урогенитальная инфекция, диагностированная в 9,8–33,3% [Торчинов А. М. и др., 2009; Серов В. Н., Сухорукова О.И., 2014; Романенко Т. Г., Кротик Е. И., 2015]. Наличие нормального микробиоценоза влагалища во время беременности уменьшает риск ПР в 4 раза [Verstraelen H. et. al., 2007]. По данным Е. И. Барановской с соавт., 2013, при наличии у беременной инфекций, передаваемых половым путем, эффективность токолитической и симптоматической терапии угрожающих преждевременных родов снижается в 5 раз. Также среди причин ПР рассматриваются иммунологические и нейроэндокринные нарушения, заболевания матери и осложнения беременности, травматические повреждения [Макаров О. В. и др., 2007; Можейко Л. Ф., Рубахова Н. Н., 2007; Кахиани М. И., 2008; Ходжаева З. С., Гурбанова С. Р., 2011; Батрак Н. В., Малышкина А. И., Крошкина Н. В., 2014; Волчок Н. В., Дражина О. Г., 2014; Смирнова Т. А. и др., 2015; Kim S. K. et. al., 2010; Lynch A. M. et. al., 2014; Baldwin E. A. et. al., 2015]. Ю. В. Кухарчик, Л. В. Гутикова, 2012, указывают на роль в генезе НБ ранних сроков низких уровней триптофана и серотонина. Фомина М. П. с соавт., 2014, отмечает, что спонтанные и индуцированные ПР, преждевременное излитие вод до 37 недель гестации являются клинической манифестацией плацентарной недостаточности, закладывающейся в I–II триместре беременности в виде неполноценной плацентации и аномального ангиогенеза. В половине случаев имеется сочетание нескольких факторов или истинная причина спонтанного прерывания беременности так и остается не диагностированной [Радзинский В. Е.,

Костин И. Н., 2009; Камлюк А. М., Гракович Л. Г., 2010; Кухарчик Ю. В., 2013; Murphy D. J., 2007].

При воспалении фетоплацентарного комплекса НБ наблюдается в 91%, а у 70% недоношенных новорожденных развивается врожденная инфекция [Захаренкова Т. Н., Барановская Е. И., Мишин А. В., 2006; Кеда Л. Н. и др., 2012; Ломова Н. А. и др., 2014].

До настоящего времени не существует диагностических маркеров, обладающих высокой чувствительностью и специфичностью в отношении ПР [Марковская Т. В., Михалевич С. И., Якутовская С. Л., 2011; Питиримова Л. Н., Загороднева Е. А., Гумилевский Б. Ю., 2014]. Широко обсуждается прогностическая значимость длины шейки матки по данным ультразвукового исследования (УЗИ), определения уровня фетального фибронектина, цитокинов, матриксных металлопротеиназ, плацентарного  $\alpha$ -микроглобулина в цервико-вагинальном содержимом при угрожающих ПР, но однозначного мнения в диагностике данных показателей нет [Серов В. Н., Сухорукова О. И., 2013; Болотских В. М., Борисова В. Ю., 2015; Eroglu D. et. al., 2007; Tanir H. M., Sener T., Yildiz Z., 2008; Cahill A. G. et. al., 2010; Dutta D., Norman J. E., 2010]. Так, С. Н. Занько с соавт., 2013, предлагают проводить скрининг длины шейки матки во время УЗИ, начиная с 12 недель беременности, с целью ранней диагностики и лечения синдрома короткой шейки.

Таким образом, значение урогенитальной инфекции, микробиоценоза влагалища, цитокинов в инициации преждевременных родов до конца полностью не изучено, не решены вопросы в поиске прогностически значимых маркеров ПР, а только с учетом этих данных можно проводить адекватную профилактику невынашивания беременности и реабилитацию женщин вне беременности.

## **ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ**

**Связь работы с крупными научными программами и темами.** Работа выполнена в рамках отраслевой научно-технической программы «Разработать и внедрить комплексную интегрированную систему медицинских технологий, обеспечивающих здоровье матери и ребенка» («Мать и дитя») по заданию 02.02 «Разработать и внедрить концептуальные и прикладные основы программы многофакторной профилактики, комплексной диагностики и лечения перинатальных и детских инфекций», № госрегистрации 2008347 от 12.03.2008, срок выполнения работы – 01.01.2007–31.12.2009.

Диссертационное исследование проводилось в 2006–2014 г. в соответствии с утвержденным планом научно-исследовательской работы на кафедре акушерства и гинекологии УО «Гомельский государственный медицинский университет».

### **Цель и задачи исследования**

**Цель исследования:** на основании исследования клинического значения условно-патогенных микроорганизмов в этиологии и патогенезе

преждевременных родов выявить факторы риска недонашивания беременности и внутриматочной инфекции с разработкой мер их профилактики.

**Задачи исследования:**

1. Исследовать видовой состав условно-патогенных микроорганизмов нижнего отдела половых путей у женщин, не доносивших беременность до физиологического срока.

2. Определить клиническое значение колонизации половых путей условно-патогенными микроорганизмами при преждевременных родах.

3. Выявить факторы риска и диагностически значимые индикаторы хориоамнионита, врожденной инфекции новорожденного и послеродового эндометрита при недонашивании беременности.

4. Разработать метод прогнозирования врожденной инфекции при недонашивании беременности и метод ведения беременности и родов у женщин с урогенитальной инфекцией.

**Объект исследования:** 77 пар мать–ребенок с преждевременными родами в сроке гестации 171–257 дня и 66 пар мать-ребенок с физиологическим сроком родов; 78 детей первого года жизни.

**Предмет исследования:** клиническое течение беременности, родов и послеродового периода; микробиоценоз влагалища; маркеры инфекций, специфичных для перинатального периода; патоморфологическое строение плаценты; концентрации цитокинов интерлейкина-10 и фактора некроза опухоли- $\alpha$ , С-реактивного белка, прокальцитонина в сыворотке крови, показатели физического развития детей и состояние их здоровья.

**Научная новизна.** В результате диссертационного исследования установлена связь недонашивания беременности инфекционно-воспалительного генеза с колонизацией влагалища коагулазонегативными стафилококками и энтеробактериями, с обратной зависимостью срока гестации от количества видов микроорганизмов в половых путях. Выявлено, что колонизация нижнего отдела половых путей условно-патогенными микроорганизмами связана с воспалением слизистой оболочки влагалища, мочевыводящих и дыхательных путей, а также осложняет течение беременности перманентной угрозой ее прерывания.

Определено, что индикатором воспаления плаценты вне зависимости от срока гестации является пороговая концентрация в периферической венозной крови СРБ 18 мг/л, а при недонашивании беременности индикатор гнойного плацентита – концентрация ФНО- $\alpha$  в крови выше 2,99 пг/мл с высоким риском врожденной инфекции новорожденного. Установлено, что маркером субинволюции матки в послеродовом периоде у пациенток после преждевременных родов является концентрация ИЛ-10 в периферической венозной крови  $\leq 7,55$  пг/мл, а после родов в физиологический срок – концентрация ФНО- $\alpha$  в крови  $> 3,32$  пг/мл.

Обнаружено, что факторами риска преждевременных родов, начавшихся с преждевременного разрыва плодных оболочек, осложнившихся хориоамнионитом с врожденной инфекцией новорожденного, являются: колонизация слизистой оболочки половых путей условно-патогенными микроорганизмами, вагинит, инфекция мочевыводящих путей, острая респираторная инфекция, угроза прерывания беременности.

Выделены факторы риска реализации внутриутробной инфекции (ВУИ) у новорожденных от женщин с недоношенной беременностью и преждевременным разрывом плодных оболочек, способствующие своевременно прогнозировать ВУИ и определять дальнейшую тактику ведения пациенток с данным осложнением беременности. К наиболее значимым факторам риска ВУИ относятся: урогенитальный трихомоноз, хламидийная или герпетическая инфекция, хроническая инфекция челюстно-лицевой области, возраст беременной 35 и более лет, привычное невынашивание беременности, срок гестации до 196 дней, масса плода до 2000г, длительность безводного промежутка 24 часа и более, колонизация влагалища *E. coli*  $10^3$  и больше КОЕ/мл, повышенный уровень индикаторов воспаления в крови (ФНО- $\alpha$  выше 4,66 пг/мл, ИЛ-10 выше 8,09 пг/мл).

Разработан метод ведения беременности и родов у женщин с урогенитальной микоплазменной и сочетанной инфекцией, позволяющий эффективно выявлять микоплазм и других возбудителей перинатально значимых инфекций у беременных и обеспечивающий дифференцированный подход к терапии урогенитальной микоплазменной и сочетанной инфекции. Результаты представлены в виде двух инструкций по применению, утвержденных Министерством здравоохранения Республики Беларусь и внедрены в практическое здравоохранение.

#### **Положения, выносимые на защиту:**

1. Недонашивание беременности инфекционно-воспалительного генеза обусловлено колонизацией влагалища условно-патогенными микроорганизмами, из которых наиболее значимы коагулазонегативные стафилококки, энтеробактерии, особенно *E. coli*, с обратной зависимостью срока гестации от количества видов микроорганизмов в половых путях. Колонизация нижнего отдела половых путей условно-патогенными микроорганизмами связана с воспалением слизистой оболочки влагалища (36,3%), мочевыводящих (75,0%) и дыхательных путей (38,7%), осложняет течение беременности перманентной угрозой ее прерывания (44,4%).

2. Инфицирование и воспаление матки, фетоплацентарного комплекса ассоциировано с преждевременными родами, в том числе при преждевременном разрыве плодных оболочек. Плацентит и омфаловаскулит диагностирован тем чаще, чем меньше срок гестации и продолжительнее безводный промежуток.

Индикатором воспаления плаценты вне зависимости от срока гестации является пороговая концентрация в периферической венозной крови СРБ 18 мг/л, а при недонашивании беременности индикатор гнойного плацентита – пороговая концентрация ФНО- $\alpha$  в крови  $>2,99$  пг/мл с высоким риском врожденной инфекции новорожденного. В послеродовом периоде при субинволюции матки подтверждением воспаления матки является концентрация ИЛ-10 в периферической венозной крови  $\leq 7,55$  пг/мл после преждевременных родов, а концентрация ФНО- $\alpha$  в крови  $>3,32$  пг/мл после родов в физиологический срок.

3. Факторами риска преждевременных родов, начавшихся с преждевременного разрыва плодных оболочек, осложнившихся хориоамнионитом с врожденной инфекцией новорожденного, являются: колонизация слизистой оболочки половых путей условно-патогенными микроорганизмами, вагинит, инфекция мочевыводящих путей, острая респираторная инфекция, угроза прерывания беременности.

4. При стратификации факторов риска реализации внутриутробной инфекции у новорожденных при недоношенной беременности и преждевременном разрыве плодных оболочек следует учитывать: предрасполагающие факторы риска (возраст беременной 35 и более лет; привычное невынашивание беременности; хроническая инфекция челюстно-лицевой области), факторы, возникшие в течение настоящей беременности при сроке гестации до 196 дней или массе плода до 2000 г (длительность безводного промежутка 24 часа и более, колонизация влагалища *E. coli*  $10^3$  и больше КОЕ/мл, уrogenитальный трихомоноз, хламидийная или герпетическая инфекция), повышенный уровень индикаторов воспаления в крови (ФНО- $\alpha$  выше 4,66 пг/мл, ИЛ-10 выше 8,09 пг/мл).

**Личный вклад соискателя ученой степени.** Соискателем лично проведен патентно-информационный поиск по изучаемому вопросу. Совместно с научным руководителем выбрана тема диссертационного исследования и пути её решения. Соискателем определены цель и задачи исследования, методы, используемые для достижения поставленной цели, объем исследований. Автором лично проводилось клиническое обследование пациентов, забор материала для лабораторных методов исследования, статистическая и графическая обработка полученных результатов, написание диссертации. Освоены методики бактериологического исследования различных сред с целью выявления условно-патогенных микроорганизмов родов *Staphylococcus*, *Streptococcus*, *Escherichia*, *Proteus*, *Klebsiella* и грибов рода *Candida*, *N. gonorrhoeae*, *U. urealyticum* и *M. hominis*; иммуноферментного анализа для диагностики видоспецифических антител к возбудителям инфекций и уровней цитокинов интерлейкина-10 и фактора некроза опухоли- $\alpha$ ; метода полимеразной цепной реакции в режиме реального времени для выделения

и детекции ДНК возбудителей из соскобов цервикального канала и ткани плаценты. Соискатель самостоятельно определял в сыворотке крови прокальцитонин полуколичественным иммунохроматографическим тестом и С-реактивный белок методом реакции агглютинации латекса под руководством сотрудников научно-исследовательской лаборатории УО «Гомельский государственный медицинский университет». Анализ полученных результатов, формулировка выводов диссертации и положений, выносимых на защиту, проводился совместно с научным руководителем.

Аналитический обзор по изучаемой проблеме, клинические особенности течения беременности и родов у женщин с недонашиванием беременности изложены в статьях [1, 2, 4], материалах конференций [10, 11, 12, 32]. Вклад соискателя – 94%. Особенности биоценоза нижних отделов половых путей у пациенток с преждевременными родами отражены в статье [3], научных сборниках и материалах конференций [8, 13, 17, 31, 33], тезисах докладов [35, 36]. Вклад соискателя – 92%. Роль урогенитальной инфекции в патогенезе преждевременных родов описана в статье [5], научных сборниках и материалах конференций [14, 15, 16, 19, 24], тезисах докладов [37]. Вклад соискателя – 88%. Факторы риска внутриутробного инфицирования новорожденных, перинатальные исходы и состояние плаценты представлены в статье [7], научных сборниках и материалах конференций [9, 18, 20, 21, 22, 23, 25, 26, 27, 28, 29, 30]. Вклад соискателя – 86%. Клинико-диагностическое значение цитокинов, острофазовых белков при физиологической и недоношенной беременности изложено в статье [6], материалах конференции [34], тезисах докладов [38, 39]. Вклад соискателя – 86%. По данным диссертационного исследования автором разработаны, утверждены Министерством здравоохранения Республики Беларусь и внедрены в работу 2 инструкции по применению [40, 41] – вклад соискателя 76%.

**Апробация диссертации и информация об использовании ее результатов.** Основные положения диссертационного исследования доложены и обсуждены на: Республиканской научно-практической конференции «Актуальные проблемы медицины» и 16-й итоговой научной сессии Гомельского государственного медицинского университета (Гомель, 9 февраля 2007); II Республиканской научно-практической конференции студентов и молодых ученых «Проблемы и перспективы развития медицины в постчернобыльский период» (Гомель, 29 апреля 2008); Республиканской научно-практической конференции «Актуальные проблемы медицины» и 17-й итоговой научной сессии Гомельского государственного медицинского университета (Гомель, 22 февраля 2008); Республиканской научно-практической конференции «Актуальные проблемы медицины» и 18-й итоговой научной сессии Гомельского государственного медицинского университета (Гомель,



27 февраля 2009); Республиканской научно-практической конференции «Актуальные проблемы медицины» и 19-й итоговой научной сессии Гомельского государственного медицинского университета (Гомель, 23 февраля 2010); Республиканской научно-практической конференции «Беременность и роды при высоком риске тромбоэмболических и геморрагических осложнений» (Минск, 25 февраля 2010); Республиканской научно-практической конференции «Актуальные проблемы медицины», посвященной 20-летию Гомельского государственного медицинского университета (Гомель, 24 февраля 2011); Республиканской научно-практической конференции «Актуальные проблемы медицины» и 21-й итоговой научной сессии Гомельского государственного медицинского университета (Гомель, 16 февраля 2012); III Международной молодежной научно-практической конференции «Научные стремления-2012» (Минск, 8 ноября 2012); Республиканской научно-практической конференции «Актуальные проблемы медицины» и 22-й итоговой научной сессии Гомельского государственного медицинского университета (Гомель, 14 октября 2013); научной сессии УО «Белорусский государственный медицинский университет», посвященной дню белорусской науки (Минск, 28 января 2014); научной сессии УО «Белорусский государственный медицинский университет», посвященной 85-летию юбилею заслуженного деятеля науки Республики Беларусь, академика медицинской академии наук, д.м.н., профессора Г. И. Герасимовича (Минск, 27 января 2015).

Результаты диссертации внедрены в практическое здравоохранение Республики Беларусь в виде 2 инструкций по применению, утвержденных Министерством здравоохранения Республики Беларусь, и используются врачами У «Гомельская областная клиническая больница», ГУЗ «Гомельская городская клиническая больница № 1», УЗ «Гомельская городская клиническая больница № 2», УЗ «Гомельская городская клиническая больница № 3», филиалов № 2, № 4, № 5, № 8 ГУЗ «Гомельская центральная государственная поликлиника», а также внедрены в учебный процесс на кафедре акушерства и гинекологии УО «Гомельский государственный медицинский университет» и УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет».

**Опубликование результатов диссертации.** По теме диссертации опубликованы печатные работы: 7 статей в рецензируемых научных журналах (3,38 авторских листа, 135152 печатных знаков), из них 3 в единоличном авторстве; 27 статей в научных сборниках и материалах научно-практических конференций (5,57 авторских листа, 222833 печатных знаков); 5 тезисов докладов (0,42 авторских листа, 16784 печатных знаков); 2 инструкции по применению, утвержденные Министерством здравоохранения Республики Беларусь. Всего без соавторства опубликовано 16 работ (2,99 авторских листа, 119948 печатных знаков).

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

Текст диссертации изложен на 94 страницах машинописного текста, работа иллюстрирована 82 таблицами и 6 рисунками, которые занимают 37 страниц.

Библиографический список включает 290 русскоязычных и 256 зарубежных источников, 41 собственную публикацию (всего 46 страниц). В приложениях представлены 2 инструкции по применению, утвержденные Министерством здравоохранения Республики Беларусь, и 12 актов о практическом использовании результатов исследования, занимающие 28 страниц.

## **ОСНОВНАЯ ЧАСТЬ**

### **Материалы и методы исследования**

Обследовано 143 женщины, родивших через естественные родовые пути и давших информированное согласие на участие в исследовании. Основная группа включала 77 родильниц с преждевременными родами в сроке гестации 171–257 дня, контрольная – 66 пациенток с физиологическим сроком родов (260–284 дня).

Обследование пациенток и лабораторные исследования выполнены на базах кафедры акушерства и гинекологии, НИЛ УО «Гомельский государственный медицинский университет» (зав. лабораторией Е. В. Воропаев), в ГУ «Гомельский областной центр гигиены, эпидемиологии и общественного здоровья» (зав. лабораторией П. В. Шитикова), в У «Гомельский областной клинический кожно-венерологический диспансер» (зав. лабораторией О. С. Шматок), в родильных отделениях У «Гомельская областная клиническая больница» и УЗ «Гомельская городская клиническая больница № 2», в отделении детской и перинатальной патологии Гомельского областного патологоанатомического бюро в 2006–2010 гг. (зав. отделением С. А. Баранчук). В ходе выполнения диссертационной работы применяли бактериоскопический и бактериологический методы. В сыворотке крови с помощью иммуноферментного анализа определяли видоспецифические антитела к *S. trachomatis*, ВПГ, ЦМВ, концентрации интерлейкина-10 и фактора некроза опухоли- $\alpha$ . Путем полимеразной цепной реакции в режиме реального времени выделяли и проводили детекцию ДНК *S. trachomatis* из соскобов цервикального канала и ДНК *S. trachomatis*, *Ureaplasma* (видов *Parvum* и *Urealyticum*), *M. hominis* из ткани плаценты. Диагностику уровня прокальцитонина в сыворотке крови осуществляли полуколичественным иммунохроматографическим тестом для обнаружения прокальцитонина в сыворотке и плазме человека (BRAHMS PCT-Q, Германия). Методом реакции

агглютинации латекса определяли уровень С-реактивного белка («СРБ-латекс-тест», RANDOX Laboratories, United Kingdom). Проводили гистологическое исследование плацент. Применяли метод подсчета экономической эффективности (К. А. Мовчан, В. С. Глушанко, А. В. Плиш, 2003).

Статистический анализ полученных результатов осуществлен с использованием пакета программ STATISTICA for Windows 10.0 («Stat-Soft», США, серийный номер VXXR207F383502FA-D) и MedCalc 10.2.0.0 (Maria Kerke, Бельгия) с применением методов параметрической и непараметрической статистики. Статистически значимыми считались различия при  $p \leq 0,05$ .

### **Результаты собственных исследований**

#### ***Течение беременности, родов и влагалищный биотоп родильниц.***

Вероятность недонашивания беременности выше при перенесенных в течение 1–6 недель до настоящих родов инфекций мочевыводящих путей (OR=5,33; 95% CI 1,14–25,01;  $\beta=1,67$ ;  $p=0,034$ ) и острых респираторных инфекций (OR=2,76; 95% CI 1,08–7,06;  $\beta=1,02$ ;  $p=0,034$ ). Для преждевременных родов характерны осложнения в послеродовом и раннем послеродовом периоде, обусловленные нарушением механизма отделения плаценты, сопровождающиеся в 28,6% оперативными внутриматочными манипуляциями ( $p < 0,001$ ).

Рост условно-патогенных микроорганизмов (УПМ) во влагалище получен у 63,6% ( $\chi^2=10,39$ ,  $p=0,001$ ) женщин после преждевременных родов и у 51,5% пациенток после срочных. В позитивных образцах обеих групп выросли преимущественно колонии *Staphylococcus* и энтеробактерий. Микробы в половых путях выявлены при наличии во время беременности вагинита в 36,3% ( $p=0,041$ ), угрожающего выкидыша или угрожающих преждевременных родов в 44,4% ( $p=0,004$ ), инфекции мочевыводящих путей в 75,0% ( $p=0,02$ ), острой респираторной инфекции (ОРИ) в 38,7% ( $p=0,006$ ), в сравнении с пациентками, родившими в срок. При этом у пациенток, перенесших ОРИ в период 6 недель перед родами, шанс колонизации транзитной микрофлорой значимо выше (OR=3,95; 1,15–13,66), а также в 82,4% ( $p < 0,001$ ) выявлен уровень колонизации слизистой оболочки влагалища  $\geq 10^4$  КОЕ/мл. Выявлена ассоциация между наличием во влагалище у женщин *E. coli* и преждевременным прерыванием беременности ( $p=0,18$ ,  $p=0,035$ ).

***Применение антибактериальных средств и микробиоценоз влагалища у родильниц при недонашивании беременности.*** При недонашивании беременности антибактериальную терапию назначали в 72,7% ( $p < 0,001$ ), причем накануне и в течение родов антимикробные средства получали 54,6% против 10,6% ( $p < 0,001$ ) пациенток, родивших в срок. Накануне родов антибиотики назначали только при недонашивании ( $p=0,017$ ), в 78,6% при пролонгировании беременности с целью проведения профилактики респираторного дистресс-синдрома новорожденного у женщин с длительным

безводным промежутком. Применение антибактериальных средств способствовало меньшей колонизации влагалища микроорганизмами ( $p < 0,001$ ). Выделенные микроорганизмы у статистически значимого количества пациенток устойчивы к оксациллину и чувствительны к антибактериальным средствам группы цефалоспоринов, гентамицину, ванкомицину и ципрофлоксацину. После курса антибактериальной терапии во время беременности, выделенные из влагалища накануне родов микроорганизмы у пациенток с преждевременными родами в 60,0% резистентны к использовавшемуся ранее препарату.

**Перинатально значимые инфекции у пациенток с преждевременными родами.** Лабораторные маркеры или возбудители урогенитальных инфекций (УГИ) в I и II триместрах беременности, в родах были выявлены у 42 (54,6%) женщин с ПР и у 21 (31,8%,  $\chi^2=12,70$ ,  $p < 0,001$ ), родившей в физиологический срок (таблица). Вероятность недонашивания беременности выше у пациенток с УГИ (OR=2,41; 95% CI 1,2–4,83;  $\beta=0,88$ ;  $p=0,013$ ), в том числе сочетанной с ВПГ-инфекцией (OR=2,57; 95% CI 1,3–5,1;  $\beta=0,95$ ;  $p=0,007$ ).

Таблица. – Маркеры/возбудители УГИ и герпетической инфекции при различных сроках родов, абс. (случаев на 100 обследованных пациенток)

Клинико-лабораторные критерии	Срок родов, дней			
	154–195 (n=6)	196–237 (n=26)	238–258 (n=45)	$\geq 259$ (n=66)
Всего маркеры/возбудители УГИ, ВПГ, из них	5* (83,3 $\pm$ 15,2)	12 (46,2 $\pm$ 9,8)	25 (55,6 $\pm$ 7,4)	21 (31,8 $\pm$ 5,7)
U. urealyticum и/или M. hominis: -выделение в культуре	3 (60,0 $\pm$ 21,9)	5 (41,7 $\pm$ 14,2)	11 (44,0 $\pm$ 9,9)	10 (47,6 $\pm$ 10,9)
C. trachomatis:				
– IgG	2 (40,0 $\pm$ 21,9)	8 (66,7 $\pm$ 13,6)	16 (64,0 $\pm$ 9,6)	13 (61,9 $\pm$ 10,6)
– IgA	1 (50,0 $\pm$ 35,4)	4 (50,0 $\pm$ 17,7)	12 (75,0 $\pm$ 10,8)	5 (38,5 $\pm$ 13,5)
– ДНК	1 (50,0 $\pm$ 35,4)	4 (50,0 $\pm$ 17,7)	4 (25,0 $\pm$ 10,8)	8 (61,5 $\pm$ 13,5)
– ДНК	0 (0,0–40,0)	1 (8,3 $\pm$ 8,0)	2 (8,0 $\pm$ 5,4)	1 (4,8 $\pm$ 4,7)
ВПГ:				
– IgM/клиника герпеса	2 (40,0 $\pm$ 21,9)	3 (25,0 $\pm$ 12,5)	6 (24,0 $\pm$ 8,5)	4 (19,1 $\pm$ 8,6)
Treponema pallidum:				
– Ig	0 (0,0–40,0)	1 (8,3 $\pm$ 8,0)	0 (0,0–8,2)	0 (0,0–5,7)
Trichomonas vaginalis:				
– микроскопия	0 (0,0–40,0)	1 (8,3 $\pm$ 8,0)	5 (20,0 $\pm$ 8,0)	0 (0,0–5,7)

Примечание – \* статистически значимо в сравнении со сроком  $\geq 259$  дней ( $t=3,168$ ,  $p < 0,002$ ).

При наличии сочетанной урогенитальной и герпетической инфекции выше вероятность самопроизвольных выкидышей в анамнезе (OR=3,26; 95% CI 1,39–7,61,  $\beta=1,18$ ;  $p=0,006$ ) и субинволюции матки в послеродовом периоде (OR=3,84; 1,12–13,16). При недонашивании беременности срок гестации коррелирует с количеством видов микроорганизмов в половых путях ( $\rho = -0,31$ ,  $p < 0,001$ ).

**Интранатальные факторы колонизации микроорганизмами половых путей родильниц.** Преждевременный разрыв плодных оболочек с излитием околоплодных вод ассоциируется с вагинитом при беременности в 73,7% ( $\chi^2=32,24$ ,  $p<0,001$ ), уровнем колонизации влагалища условно-патогенными микроорганизмами  $10^4$  КОЕ/мл и больше в 54,4%, присутствием в половых путях *E.coli* вне зависимости от количества в 65,2% (OR=3,52; 1,04–11,83). Отсутствие системного использования антибактериальных лекарственных средств, при наличии показаний к лечению, ассоциируется с высокой степенью колонизации половых путей УПМ в 75,9% ( $\chi^2=29,0$ ,  $p<0,001$ ) и преждевременным излитием околоплодных вод в 48,3%, из них при недоношенной беременности в 35,7%, с высокой обсемененностью в 90,0% ( $p=0,002$ ).

**Клинические аспекты инфицирования последа при недонашивании беременности.** При преждевременных родах в 87,0% ( $p=0,02$ ) последов выявлены воспалительные изменения, в том числе в 24,7% ( $p<0,001$ ) диагностирован хориоамнионит с омфаловаскулитом, в 31,2% ( $p=0,003$ ) гнойное воспаление, которые коррелируют со сроком гестации ( $p= -0,3$ ,  $p<0,001$ ) и связаны с длительностью безводного периода: при 9 и более часах развивается гнойное воспаление ( $p=0,024$ ), при 12 часах – плацентит с воспалением пупочного канатика ( $p=0,004$ ). Выявлена зависимость недонашивания беременности от воспаления последа ( $\beta=1,07$ ;  $p=0,013$ ), а также ассоциация срока беременности и воспаления последа ( $\rho= -0,25$ ,  $p=0,003$ ).

Результаты исследования показали, что вероятность воспаления последа выше при перенесенных в течение 1–6 недель до родов вагинита ( $\beta=1,11$ ;  $p=0,009$ ), пиелонефрита с вагинитом ( $\beta=1,17$ ;  $p=0,006$ ), ОРИ и вагинита ( $\beta=0,89$ ;  $p=0,035$ ). Воспаление плаценты выявлено у 92,6% ( $p<0,001$ ) пациенток с перманентной угрозой прерывания и у 91,7% ( $p<0,001$ ) с пиелонефритом во время беременности.

При выделении из плаценты ДНК (*Chlamydia trachomatis/Ureaplasma parvum/Ureaplasma urealyticum*)/*Mycoplasma hominis* выше шанс недонашивания беременности (OR=361; 21,01–6202,41), причем доля инфицированных плацент обратно пропорциональна сроку гестации ( $p<0,001$ ) и выше при безводном промежутке 12 часов и более ( $p=0,007$ ). Инфицированные плаценты в 100,0% ( $p=0,005$ ) с морфологическими признаками воспаления, в том числе в 55,0% ( $p<0,001$ ) гнойного характера и в 45,0% ( $p<0,001$ ) с хориоамнионитом и омфаловаскулитом. При инфицировании плаценты хламидиями и микоплазмами возрастает риск патологии прикрепления плаценты ( $p<0,001$ ) и осложнений в последовом и послеродовом периоде ( $p=0,019$ ).

Шанс внутриутробной инфекции (ВУИ) выше при наличии гнойного поражения фетоплацентарного комплекса (OR=2,46; 1,04–5,80), а также хориоамнионита с омфаловаскулитом (OR=2,84; CI 1,06–7,61).

**Значение цитокинов и С-реактивного белка при недонашивании беременности.** Недонашивание беременности сопряжено с повышенной активностью провоспалительного звена иммунной системы, проявляющейся высокими концентрациями фактора некроза опухоли- $\alpha$  (ФНО- $\alpha$ ) выше 90% (7,03 пг/мл,  $p=0,03$ ), и уровнем С-реактивного белка (СРБ) 18 мг/л ( $p=0,042$ ). При родах в физиологический срок снижается протективная функция противовоспалительных цитокинов, сопровождающаяся концентрацией интерлейкина-10 (ИЛ-10) меньше 25% ( $<2,47$  пг/мл,  $p=0,025$ ), причем ее снижение происходит по достижении срока гестации 34 недели ( $p=0,04$ ).

Удлинение безводного промежутка связано с выраженной воспалительной реакцией в организме женщины: вне зависимости от срока родов при преждевременном разрыве плодных оболочек, произошедшем более 7 часов выявлен усиленный синтез ФНО- $\alpha$  ( $p=0,021$ ), а при безводном периоде  $\geq 24$  часа наблюдается повышение СРБ ( $p=0,047$ ).

Вне зависимости от срока родов при концентрации СРБ в периферической венозной крови  $>18$  мг/л (AUC 0,69,  $p=0,001$ ) в 4,7 ( $p=0,026$ ) раз выше шансы воспаления последа, а при недонашивании беременности шансы гнойного воспаления последа в 7,2 раз выше при концентрации ФНО- $\alpha$  в крови  $>2,99$  пг/мл (AUC 0,69,  $p=0,035$ ), в то время, как при отсутствии воспаления последа содержание ФНО- $\alpha$  значимо выше при срочных родах ( $p=0,014$ ). Выраженный иммунный ответ, сопровождающийся синтезом, как про-, так и противовоспалительных цитокинов, выявлен у пациенток с маркерами или возбудителями перинатально значимых инфекций при гематогенном пути инфицирования последа ( $p \leq 0,042$ ), а усиленная продукция СРБ обнаружена у женщин с гистологическим хориоамнионитом, омфаловаскулитом (24 (12–36) мг/л,  $p=0,038$ ) и диагностированными в ткани плаценты ДНК *S. trachomatis*, *U. parvum*, *U. urealyticum*, *M. hominis* (24 (18–36) мг/л,  $p=0,007$ ).

При преждевременных родах шансы развития субинволюции матки выше при концентрации ИЛ-10 в периферической венозной крови  $\leq 7,55$  пг/мл (AUC 0,74,  $p=0,005$ ), а реализация внутриутробной инфекции недоношенного новорожденного происходит при высоких уровнях ФНО- $\alpha$  в крови женщины ( $p=0,046$ ). При родах в физиологический срок маркером развития субинволюции матки является концентрация ФНО- $\alpha$   $>3,32$  пг/мл (AUC 0,86,  $p=0,008$ ). Воспалительная реакция у рожениц в первые сутки послеродового периода, проявляющаяся лейкоцитозом периферической крови, сопровождается повышением концентрации в крови ИЛ-10 ( $p=0,03$ ) и ФНО- $\alpha$  ( $p=0,047$ ).

**Состояние здоровья недоношенного ребенка при рождении и в течение первого года жизни.** Недоношенные новорожденные в 63,6% родились в состоянии асфиксии ( $p=0,001$ ), с патологическим течением неонатального

периода (81,8%,  $p < 0,001$ ), требующего в дальнейшем продолжения стационарного лечения (63,6%,  $p < 0,001$ ).

У недоношенных новорожденных чаще диагностирована ВУИ (48,1%,  $p < 0,001$ ), в основном врожденная пневмония ( $p < 0,001$ ). Предикторами развития инфекционных осложнений у новорожденных являются: недоношенная беременность ( $\beta = 2,97$ ,  $p < 0,001$ ), безводный промежуток 24 часа и более ( $\beta = 3,07$ ,  $p = 0,005$ ), наличие у матери самопроизвольного прерывания беременности в анамнезе ( $\beta = 1,44$ ;  $p < 0,001$ ), перинатально значимой инфекции при беременности ( $\beta = 1,2$ ,  $p = 0,002$ ), условно-патогенных энтеробактерий во влагалище  $\geq 10^3$  КОЕ/мл ( $\beta = 1,3$ ,  $p = 0,005$ ), возбудителей УГИ в плаценте ( $\beta = 1,62$ ,  $p = 0,001$ ), воспаления последа ( $\beta = 2,73$ ,  $p = 0,009$ ). У 67,5% ( $p = 0,004$ ) женщин с ВУИ новорожденных диагностированы во влагалище микроорганизмы  $\geq 10^3$  КОЕ/мл.

При рождении раньше физиологического срока, у детей в течение 1 года жизни чаще диагностированы заболевания нервной системы (92,5%,  $p < 0,001$ ), желудочно-кишечного тракта (45,0%,  $p < 0,05$ ) и нарушение кроветворения (62,5%,  $p < 0,05$ ).

***Расчет эффективности медицинских технологий при прогнозировании риска внутриутробной инфекции у женщин с недоношенной беременностью и преждевременным разрывом плодных оболочек.*** В нашем исследовании 40 пациенткам с недоношенной беременностью и преждевременным разрывом плодных оболочек применили разработанную нами методику прогнозирования внутриутробной инфекции. Стоимость вмешательств, необходимых для реализации предложенного метода, 20,27 млн рублей. При этом мы не учитывали время, необходимое для заполнения прогностической таблицы, так как оно не превышает больше 15 минут и включается в общее время работы. Затраты, которые реализовались на обследование, лечение и пребывание новорожденных с ВУИ в отделении детской реанимации составили 1069,29 млн рублей. Таким образом, экономическая эффективность составила 1049,02 млн рублей, а учитывая точность нашего вмешательства (78,6%), то эта сумма – 824,53 млн рублей, что составляет 77,1%. Цены приведены по состоянию на январь 2016 года.

## **ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

### **Основные научные результаты диссертации**

1. Недонашивание беременности связано с колонизацией влагалища условно-патогенными микроорганизмами (63,6%,  $p = 0,001$ ), из которых наиболее значимы коагулазонегативные стафилококки, энтеробактерии ( $p \leq 0,001$ ), особенно *E. coli* ( $p = 0,18$ ,  $p = 0,035$ ), преимущественно устойчивые к действию оксациллина и чувствительные к лекарственным средствам группы

цефалоспоринов, гентамицину, ванкомицину и ципрофлоксацину. Рост колоний микроорганизмов получен у значимой доли пациенток с перманентной угрозой прерывания беременности (44,4%,  $p=0,004$ ) и с сопутствующими инфекционно-воспалительными заболеваниями: вагинитом (36,3%,  $p=0,041$ ), инфекцией мочевыводящих путей (75,0%,  $p=0,02$ ), острой респираторной инфекцией (38,7%,  $p=0,006$ ). У пациенток, перенесших острую респираторную инфекцию в течение 6 недель перед родами, выше шанс колонизации влагалища транзиторной микрофлорой ( $OR=3,95$ , 95% CI 1,15–13,66) с уровнем колонизации  $\geq 10^4$  КОЕ/мл (82,4%,  $p<0,001$ ) [3, 7, 13, 17, 33, 36].

2. Перинатально значимые инфекции, диагностированные у 54,6% ( $p<0,001$ ) женщин с недонашиванием беременности, коррелируют со сроком гестации – микоплазменная ( $\rho = -0,21$ ,  $p=0,012$ ), хламидийная инфекция ( $\rho = -0,20$ ,  $p=0,020$ ), УГИ в сочетании с герпетической инфекцией ( $\rho = -0,30$ ,  $p<0,001$ ). При преждевременных родах срок гестации тем меньше, чем больше видов микроорганизмов в половых путях ( $\rho = -0,31$ ,  $p<0,001$ ) [3, 7, 12, 14, 15, 17, 19, 23, 24, 31, 32, 37].

3. Преждевременный разрыв плодных оболочек с излитием околоплодных вод ассоциируется с вагинитом при беременности (73,7%,  $p<0,001$ ), присутствием в половых путях *E. coli* в 65,2% ( $OR=3,52$ , 95% CI 1,04–11,83) вне зависимости от степени колонизации. Индикатором воспаления вне зависимости от срока гестации при преждевременном разрыве плодных оболочек и безводном промежутке больше 7 часов является возрастание концентрации в крови ФНО- $\alpha$  ( $p=0,02$ ), 24 часа и более – С-реактивного белка ( $p=0,047$ ) [6, 7, 10, 11, 34, 35, 39].

4. Плацентит развивается преимущественно у пациенток, болевших в последние 6 недель перед родами вагинитом ( $\beta=1,11$ ;  $p=0,009$ ), пиелонефритом в сочетании с вагинитом ( $\beta=1,17$ ;  $p=0,006$ ), ОРИ и вагинитом ( $\beta=0,89$ ;  $p=0,035$ ). Воспаление последа связано с преждевременными родами ( $\beta=1,07$ ;  $p=0,013$ ) и чем меньше срок гестации, тем чаще диагностирован плацентит ( $\rho = -0,25$ ,  $p=0,003$ ), при длительности безводного промежутка 12 часов и более в воспалительный процесс вовлекается пупочный канатик ( $p=0,004$ ). При воспалении последа вне зависимости от срока родов диагностически значимой является концентрация в периферической венозной крови СРБ  $>18$  мг/л (AUC 0,69,  $p=0,001$ ), а при недонашивании беременности и гнойном плацентите пороговый уровень концентрации ФНО- $\alpha$  в крови  $>2,99$  пг/мл (AUC 0,69,  $p=0,035$ ), высокая концентрация ФНО- $\alpha$  в крови женщины связана с врожденной инфекцией недоношенного новорожденного ( $p=0,046$ ) [11, 16, 25, 26, 27, 29, 38].

5. При недонашивании беременности послеродовой период протекает патологически и характеризуется задержкой дольки плаценты в полости матки ( $OR=18,42$ ; 95% CI 2,38–142,64,  $p=0,001$ ), что обуславливает проведение



хирургических вмешательств (28,6%,  $p < 0,001$ ). Подтверждением воспаления матки в послеродовом периоде является субинволюция матки при концентрации ИЛ-10 в периферической венозной крови  $\leq 7,55$  пг/мл (AUC 0,74,  $p = 0,005$ ) после преждевременных родов, а концентрация ФНО- $\alpha$  в крови  $> 3,32$  пг/мл (AUC 0,86,  $p = 0,008$ ) после родов в физиологический срок [9, 16, 34].

6. Доношенная до физиологического срока родов беременность характеризуется концентрацией ИЛ-10 меньше 25% ( $p = 0,025$ ), при этом снижение уровня ИЛ-10 наблюдается по достижении срока гестации 34 недели ( $p = 0,04$ ). Недонашивание беременности связано с уровнем ФНО- $\alpha \geq 90\%$  ( $p = 0,03$ ). У пациенток с перенесенным во время беременности вагинитом, вне зависимости от срока родов, а также у пациенток с преждевременными родами и УГИ выявлены высокие уровни ИЛ-10, способствующие хронизации инфекционного процесса ( $p \leq 0,014$ ) [6, 34].

7. Риск врожденной инфекции, диагностированной у 48,1% ( $p < 0,001$ ) недоношенных новорожденных, выше при гнойном плацентите (OR=2,46, 95% CI 1,04–5,80), омфаловаскулите (OR=2,84, 95% CI 1,06–7,61). Инфекционно-воспалительные заболевания в неонатальном периоде обусловлены: недонашиванием беременности ( $\beta = 2,97$ ,  $p < 0,001$ ), безводным промежутком 24 часа и более ( $\beta = 3,07$ ,  $p = 0,005$ ), в анамнезе у матери самопроизвольного прерывания беременности ( $\beta = 1,44$ ;  $p < 0,001$ ), перинатально значимой инфекцией при беременности ( $\beta = 1,2$ ,  $p = 0,002$ ), колонизацией влагалища условно-патогенными энтеробактериями  $\geq 10^3$  КОЕ/мл ( $\beta = 1,3$ ,  $p = 0,005$ ), инфицированием плаценты условно-патогенными микроорганизмами ( $\beta = 1,62$ ,  $p = 0,001$ ), воспалением последа ( $\beta = 2,73$ ,  $p = 0,009$ ). У недоношенных новорожденных увеличен риск ВЖК, обусловленный ВУИ ( $p < 0,001$ ), низкой массой ( $p < 0,001$ ) и более ранним гестационным возрастом ( $p = 0,029$ ), а к 1 году жизни чаще диагностированы заболевания нервной системы ( $p < 0,001$ ), желудочно-кишечного тракта ( $p < 0,050$ ), системы кроветворения ( $p < 0,050$ ) и дефицит массы тела II степени ( $p = 0,024$ ) [4, 5, 7, 8, 16, 18, 20, 21, 22, 26, 28, 30].

8. В результате освоения разработанного метода ведения беременности и родов у женщин с урогенитальной микоплазменной и сочетанной инфекцией отмечено снижение частоты преждевременных родов на 2,8% и внутриутробной инфекции на 4,1%, отсутствие случаев послеродовых гнойно-септических заболеваний. Использование метода прогнозирования внутриутробной инфекции у новорожденных от женщин с недоношенной беременностью и преждевременным разрывом плодных оболочек позволило своевременно выявлять факторы риска реализации внутриутробной инфекции и определять тактику ведения пациенток с данным осложнением беременности, с экономической эффективностью метода 77,1% [40, 41].

### **Рекомендации по практическому использованию результатов**

У пациенток с недоношенной беременностью и преждевременным разрывом плодных оболочек с целью прогнозирования риска развития ВУИ у новорожденных при помощи разработанной прогностической таблицы [41] оцениваются наиболее значимые факторы риска реализации ВУИ. После суммирования баллов диагностических коэффициентов выясняют принадлежность беременной к группе риска по развитию ВУИ новорожденного. В случае отсутствия риска развития ВУИ или неопределенного результата, рекомендуется пролонгирование беременности под клиничко-лабораторным мониторингом женщины. В случае наличия риска развития ВУИ, пролонгирование беременности под клиничко-лабораторным мониторингом женщины только на период проведения профилактики РДС плода с применением антибактериальных лекарственных средств с учетом антибиотикочувствительности выделенных микроорганизмов.

Снижение частоты преждевременных родов инфекционного генеза, ВУИ, послеродовых гнойно-септических заболеваний осуществляется также за счет эффективного выявления микоплазм и других возбудителей перинатально значимых инфекций. Так как осложненное течение беременности выявлено у 86,2% инфицированных микоплазмами женщин, а при персистенции микоплазм в течение всего срока гестации у 71,4% пациенток диагностировали угрозу прерывания беременности и 78,6% женщин родили преждевременно. Диагностика урогенитального микоплазмоза и сочетанных урогенитальных инфекций включает в себя бактериоскопическое исследование отделяемого из уретры, цервикального канала и заднего свода влагалища; выявление ДНК *M. genitalium*, *C. trachomatis*, ВПГ и ЦМВ в цервикальном соскобе методом ПЦР-РВ; определение биоценоза урогенитального тракта у женщин методом ПЦР-РВ [40]. Последующая этиотропная терапия урогенитального микоплазмоза и сочетанных форм урогенитальной инфекции проводится в зависимости от вида возбудителя, наличия клинических проявлений и срока беременности.

Результаты исследования могут быть использованы в учреждениях здравоохранения, начиная со второго уровня оказания перинатальной помощи, врачами-акушерами-гинекологами.

Основные результаты исследования включены для изучения студентами, аспирантами, клиническими ординаторами на практических занятиях по акушерству и гинекологии в медицинских вузах, а также внедрены в учреждениях здравоохранения г. Гомеля.

В дальнейшем перспективным направлением по изучаемому вопросу может являться изучение молекулярно-генетических предикторов недонашивания беременности и развития ВУИ с целью предупреждения данных осложнений беременности и улучшения перинатальных исходов.

**СПИСОК ПУБЛИКАЦИЙ СОИСКАТЕЛЯ****Статьи в журналах**

1. Лашкевич, Е. Л. Иммунологические аспекты невынашивания беременности / Е. Л. Лашкевич // Пробл. здоровья и экологии. – 2005. – № 2. – С. 57–62.

2. Лашкевич, Е. Л. Эндокринная регуляция родовой деятельности / Е. Л. Лашкевич // Пробл. здоровья и экологии. – 2005. – № 4. – С. 10–17.

3. Барановская, Е. И. Особенности биоценоза половых путей и репродуктивная функция женщин / Е. И. Барановская, Е. Л. Лашкевич // Иммунопатология, аллергология, инфектология. – 2009. – Т. 2, № 4. – С. 82–90.

4. Лашкевич, Е. Л. Полуколичественное определение концентрации прокальцитонина в крови при недонашивании беременности и гистологическом хориоамнионите / Е. Л. Лашкевич // Пробл. здоровья и экологии. – 2009. – № 3. – С. 44–48.

5. Роль выявленных в плаценте при преждевременных родах возбудителей инфекций, передаваемых половым путем / Е. Л. Лашкевич, Е. И. Барановская, Е. В. Воропаев, Н. М. Голубых // Мед. панорама. – 2010. – № 6. – С. 66–69.

6. Роль интерлейкина-10 и  $\alpha$ -фактора некроза опухоли в недонашивании беременности с урогенитальной инфекцией / Е. И. Барановская, Е. Л. Лашкевич, Е. В. Воропаев, Т. Э. Ядренцева, С. Е. Мальцева, О. В. Осипкина, Н. М. Голубых, О. С. Шматок // Здоровоохранение. – 2011. – № 9. – С. 4–8.

7. Лашкевич, Е. Л. Клинические предикторы преждевременного разрыва плодных оболочек при недоношенной беременности / Е. Л. Лашкевич, Т. Н. Захаренкова, Е. И. Барановская // Мед. панорама. – 2014. – № 6. – С. 16–21.

**Статьи в научных сборниках и материалах конференций**

8. Крупейченко, В. В. Влияние патогенных и условно-патогенных микроорганизмов на течение беременности и родов / В. В. Крупейченко, Е. Л. Лашкевич // Безопасное материнство в XXI веке : сб. материалов VIII съезда акушеров-гинекологов и неонатологов, Витебск, 17–18 окт. 2007 г. / Витебск. гос. мед. ун-т. – Витебск, 2007. – С. 212–215.

9. Лашкевич, Е. Л. Морфологические изменения последа и особенности течения преждевременных родов / Е. Л. Лашкевич, Е. И. Барановская // Актуальные проблемы медицины : сб. науч. ст. Респ. науч.-практ. конф. и 16-й итог. науч. сес. и Гомел. гос. мед. ун-та / Гомел. гос. мед. ун-т ; редкол.: С. В. Жаворонок [и др.]. – Гомель, 2007. – Т. 2. – С. 142–145.

10. Лашкевич, Е. Л. Факторы риска, особенности течения беременности и родов у женщин с преждевременным разрывом плодных оболочек / Е. Л. Лашкевич, И. Н. Гайдучик // Безопасное материнство в XXI веке : сб. материалов VIII съезда акушеров-гинекологов и неонатологов, Витебск, 17–18 окт. 2007 г. – Витебск, 2007. – С. 233–235.

11. Лашкевич, Е. Л. Влияние вагинита перед родами на течение родов, послеродового периода и состояние новорожденного / Е. Л. Лашкевич, Е. И. Барановская // Новая стратегия в диагностике и лечении репродуктивных нарушений : материалы конф., Минск, 2008 г. [Опубл. в журн.] Рецепт. – 2008. Спец. вып. – С. 138–142..

12. Лашкевич, Е. Л. Клинические аспекты преждевременных родов / Е. Л. Лашкевич, Е. И. Барановская // Современные перинатальные медицинские технологии в решении проблем демографической безопасности : сб. науч. тр. и материалов конф., Минск, 14 нояб. 2008 г. / ГУ «Республиканский научно-практический центр «Мать и дитя» ; редкол.: К. У. Вильчук [и др.]. – Минск, 2008. – С. 70–78.

13. Лашкевич, Е. Л. Чувствительность микроорганизмов из влагалища к антибактериальным препаратам / Е. Л. Лашкевич, Е. И. Барановская // Актуальные проблемы медицины : сб. науч. ст. Респ. науч.-практ. конф. и 17-й итог. науч. сес. Гомел. гос. мед. ун-та, Гомель, 21–22 февр. 2008 г. / Гомел. гос. мед. ун-т ; редкол.: А.Н. Лызиков [и др.]. – Гомель, 2008. – Т. 3. – С. 226–229.

14. Лашкевич, Е. Л. Видоспецифические антитела к *Chlamydia trachomatis* и исходы беременности / Е. Л. Лашкевич, Е. И. Барановская, Н. М. Голубых // Актуальные проблемы медицины : сб. науч. ст. Респ. науч.-практ. конф. и 18-й итог. науч. сес. Гомел. гос. мед. ун-та, Гомель, 26–27 февр. 2009 г. / Гомел. гос. мед. ун-т ; редкол.: А. Н. Лызиков [и др.]. – Гомель, 2009. – Т. 3. – С. 33–35.

15. Лашкевич, Е. Л. Влияние *Mycoplasma hominis* и *Ureaplasma urealyticum* на течение беременности и родов / Е. Л. Лашкевич // Проблемы и перспективы развития медицины в постчернобыльский период : сб. науч. ст. Респ. науч.-практ. конф. студентов и молодых учёных, Гомель, 21–22 февр. 2008 г. / Гомел. гос. мед. ун-т ; редкол.: А. Н. Лызиков [и др.]. – Гомель, 2009. – Т. 2. – С. 13–14.

16. Лашкевич, Е. Л. Инфекция, передаваемая половым путём, у матери, как фактор риска патологии плаценты и новорожденного / Е. Л. Лашкевич, Е. И. Барановская // Современные проблемы инфекционной патологии человека : сб. науч. тр. / М-во здравоохран. Респ. Беларусь ; Респ. науч.-практ. центр эпидемиологии и микробиологии. – Минск, 2009. – Вып. 2. – С. 317–320.

17. Лашкевич, Е. Л. Микробный пейзаж родовых путей при преждевременных родах / Е. Л. Лашкевич // Проблемы и перспективы развития медицины в постчернобыльский период : сб. науч. ст. Респ. науч.-практ. конф. студентов и молодых учёных, Гомель, 21–22 февр. 2008 г. / Гомел. гос. мед. ун-т ; редкол.: А. Н. Лызиков [и др.]. – Гомель, 2009. – Т. 2. – С. 15–17.

18. Лашкевич, Е. Л. Микрофлора недоношенных новорожденных / Е. Л. Лашкевич // Проблемы и перспективы развития медицины в постчернобыльский период : сб. науч. ст. Респ. науч.-практ. конф. студентов

и молодых учёных, Гомель, 21-22 февр. 2008 г. / Гомел. гос. мед. ун-т ; редкол.: А.Н. Лызиков [и др.]. – Гомель, 2009. – Т. 2. – С. 18–19.

19. Лашкевич, Е. Л. Особенности течения родов, состояние новорожденных при наличии в сыворотке крови родильниц антител к *Chlamydia trachomatis* / Е. Л. Лашкевич, Е. И. Барановская // Проблемы и перспективы развития современной медицины : сб. науч. ст. I Респ. науч.-практ. конф. с междунар. участием студентов и молодых учёных, Гомель, 26–27 марта 2009 г. / Гомел. гос. мед. ун-т ; редкол.: А. Н. Лызиков [и др.]. – Гомель, 2009. – Т. 2. – С. 58–60.

20. Лашкевич, Е. Л. Перинатальные исходы преждевременных родов / Е. Л. Лашкевич, Е. И. Барановская // 90-летие здравоохранения Республики Беларусь : материалы Респ. науч.-практ. конф., посвящ. 90-летию здравоохранения Респ. Беларусь, Минск, 19 июня 2009 г. / Белорус. гос. мед. ун-т ; редкол.: В. И. Жарко [и др.]. – Минск, 2009. – С. 700–702.

21. Лашкевич, Е. Л. Характеристика путей инфицирования последа при преждевременных родах / Е. Л. Лашкевич, Е. И. Барановская, Т. И. Желобкова // Современные технологии в медицине : материалы юбил. науч.-практ. конф., посвящ. 65-летию Брестской обл. б-цы, Брест, 30 янв. 2009 г. – Брест, 2009. – С. 183–188.

22. Состояние здоровья недоношенных детей в течение первого года жизни / Е. Л. Лашкевич, Е. И. Барановская, Е. В. Нестеренко, Ю. Ю. Счастливая // Инфекция в акушерстве и гинекологии : материалы междунар. конф., Витебск, 21–22 окт. 2009 г. [Опубл. в журн.] Охрана материнства и детства. – 2009. – № 2. – С. 95–97.

23. Состояние плаценты при наличии в сыворотке крови родильниц антител к *Chlamydia trachomatis* / Е. Л. Лашкевич, Е. И. Барановская, Е. В. Воропаев, Н. М. Голубых, Т. И. Желобкова // Актуальные проблемы медицины Гомельской области : материалы науч.-практ. конф., посвящ. 65-летию У «ГОКБ», Гомель, 9 окт. 2009 г. – Гомель, 2009. – С. 93–95.

24. Лашкевич, Е. Л. Влияние инфекций, передаваемых половым путем, на течение родов, послеродовый период и патогистологическое строение последа / Е. Л. Лашкевич, Е. И. Барановская, В. Л. Лашкевич // Актуальные вопросы экспериментальной и клинической морфологии : материалы науч.-практ. конф. с междунар. участием памяти проф. О. А. Голубева, Гомель, 4–5 мая 2010 г. / Гомел. гос. мед. ун-т ; редкол.: А. Н. Лызиков [и др.]. – Гомель, 2010. – С. 55–58.

25. Лашкевич, Е. Л. Воспалительные изменения последа при преждевременных родах / Е. Л. Лашкевич, Е. И. Барановская, Е. В. Морозова // Актуальные проблемы медицины : сб. науч. ст. Респ. науч.-практ. конф. и 19-й итог. науч. сес. Гомел. гос. мед. ун-та, Гомель, 23–24 февр. 2010 г. Гомел. гос. мед. ун-т ; редкол.: А. Н. Лызиков [и др.]. – Гомель, 2010. – Т. 2. – С. 222–225.

26. Лашкевич, Е. Л. Течение неонатального периода при воспалении хориона и амниона / Е. Л. Лашкевич // Інфекційні і паразитарні хвороби

в практиці клініциста: сучасний стан діагностики, лікування та їх запобігання : матеріали науч.-практ. конф. с междунар. участием, Харьков, 1–2 апр. 2010 г. / Харьков. Нац. ун-т им. В. Н. Каразина ; редкол.: В. П. Малий [и др.]. – Харьков, 2010. – С. 189–190.

27. Лашкевич, Е. Л. Факторы риска воспаления последа / Е. Л. Лашкевич, Е. И. Барановская // Труды молодых ученых 2010 : сб. науч. работ / под общ. ред. С. Л. Кабака. – Минск, 2010. – С. 71–74.

28. Лашкевич, Е. Л. Клинико-микробиологический мониторинг новорожденных при недонашивании беременности / Е. Л. Лашкевич, М. Н. Щучко // Актуальные проблемы медицины : сб. науч. ст. Респ. науч.-практ. конф., посвящ. 20-летию Гомел. гос. мед. ун-та, Гомель, 24–25 февр. 2011 г. : в 4-х т. / Гомел. гос. мед. ун-т ; редкол.: А. Н. Лызиков [и др.]. – Гомель, 2011. – Т. 2. – С. 207–210.

29. Лашкевич, Е. Л. Патогистологическая структура последа при недонашивании беременности / Е. Л. Лашкевич, Е. И. Барановская, С. А. Баранчук // Проблемы патоморфологической диагностики современных инфекций и других заболеваний : сб. науч. ст. II съезда патологоанатомов Респ. Беларусь, Гомель, 26–27 мая 2011 г. / Гомел. гос. мед. ун-т ; редкол.: А. Н. Лызиков [и др.]. – Гомель, 2011. – С. 146–149.

30. Лашкевич, Е. Л. Срок гестации как фактор риска заболевания детей в течение первого года жизни / Е. Л. Лашкевич // Студенческая медицинская наука XXI века : материалы XX междунар. науч.-практ. конф., Витебск, 3–4 нояб. 2011 г. / Витебск гос. мед. ун-т ; редкол.: С. А. Сушков [и др.]. – Витебск, 2011. – С. 296–298.

31. Барановская, Е. И. Колонизация половых путей женщины микоплазмами при недонашивании беременности / Е. И. Барановская, Е. Л. Лашкевич, А. Н. Воронецкий // Современные перинатальные медицинские технологии в решении проблем демографической безопасности : сб. науч. тр. / Респ. науч.-практ. центр «Мать и дитя» ; редкол.: К. У. Вильчук [и др.]. – Минск, 2013. – Вып. 6. – С. 362–365.

32. Лашкевич, Е. Л. Инфекционно-воспалительные заболевания урогенитального тракта у женщин как фактор риска невынашивания беременности / Е. Л. Лашкевич // Актуальные проблемы медицины : сб. науч. ст. Респ. науч.-практ. конф. и 22-й итог. науч. сес. Гомел. гос. мед. ун-та, Гомель, 14–15 нояб. 2013 г. : в 4-х т. / Гомел. гос. мед. ун-т ; редкол.: А. Н. Лызиков [и др.]. – Гомель, 2014. – Т. 3. – С. 37–40.

33. Лашкевич, Е. Л. Применение антибактериальных лекарственных средств у пациенток с недонашиванием беременности / Е. Л. Лашкевич // Актуальные проблемы медицины Гомельской области : материалы ежегод. науч.-практ. конф., Гомель, 10 окт. 2014 г. / Гомел. обл. клин. больница ; Гомел. гос. мед. ун-т ; редкол.: А. А. Литвин [и др.]. – Гомель, 2014. – С. 50–51.

34. Лашкевич, Е. Л. Уровни цитокинов интерлейкина-10 и фактора некроза опухоли- $\alpha$  у родильниц при воспалении фетоплацентарного комплекса / Е. Л. Лашкевич // Актуальные проблемы медицины : сб. науч. ст. Респ. науч.-практ. конф. и 23-й итог. науч. сес. Гомел. гос. мед. ун-та, Гомель, 13–14 нояб. 2014 г. : 4-х т. / Гомел. гос. мед. ун-т ; редкол.: А. Н. Лызигов [и др.]. – Гомель, 2014. – Т. 2. – С. 193–196.

#### **Тезисы докладов**

35. Лашкевич, Е. Л. Бактериальная и кандидозная микрофлора влагалища родильниц / Е. Л. Лашкевич // Актуальные вопросы медицины : материалы конф., посвящ. 50-летию УО «ГрГМУ» / Грод. гос. мед. ун-т ; П. В. Гарелик [и др.]. – Гродно, 2008. – С. 186.

36. Лашкевич, Е. Л. Микрофлора родовых путей при преждевременных родах / Е. Л. Лашкевич // V международная медико-фармацевтическая конференция студентов и молодых учёных : материалы (82-й ежегодный науч. форум), г. Черновцы, 2008 г. [Опубл. в журн.] ХИСТ. – 2008. – № 10. – С. 102.

37. Лашкевич, Е. Л. Роль инфекций, передаваемых половым путём, в развитии родовой деятельности / Е. Л. Лашкевич // Актуальные вопросы медицины : материалы конф., посвящ. 50-летию УО «ГрГМУ» / Грод. гос. мед. ун-т ; П. В. Гарелик [и др.]. – Гродно, 2008. – С. 187.

38. Лашкевич, Е. Л. Содержание С-реактивного белка при преждевременных родах / Е. Л. Лашкевич // БГМУ: 90 лет в авангарде медицинской науки и практики : сб. науч. тр. / Белорус. гос. мед. ун-т ; редкол.: А. В. Сикорский [и др.]. – Минск, 2011. – Т. 2. – С. 14.

39. Лашкевич, Е. Л. Клинико-диагностическое значение С-реактивного белка у родильниц / Е. Л. Лашкевич, Е. И. Барановская // Инновации в акушерстве, гинекологии и неонатологии : тез. IX съезда акушеров, гинекологов и неонатологов Респ. Беларусь, Минск, 15–16 нояб. 2012 г. [Опубл. в журн.] Репродукт. здоровье. Восточная Европа. – 2012. – № 5. – С. 355–358.

#### **Инструкции по применению**

40. Ведение беременности и родов у женщин с урогенитальной микоплазменной и сочетанной инфекцией : инструкция по применению № 101-0913 : утв. М-вом здравоохран. Респ. Беларусь 05.12.2013 / сост.: Т. Н. Захаренкова, Е. И. Барановская, М. С. Недосейкина, О. А. Будюхина, Е. Л. Лашкевич ; Гомел. гос. мед. ун-т, Белорус. гос. мед. ун-т. – Гомель, 2014. – 18 с.

41. Метод прогнозирования внутриутробной инфекции у новорожденных от женщин с недоношенной беременностью и преждевременным разрывом плодных оболочек : инструкция по применению № 142-1114 : утв. М-вом здравоохран. Респ. Беларусь 21.01.2015 / сост. Е. Л. Лашкевич, Т. Н. Захаренкова, Е. И. Барановская ; Гомел. гос. мед. ун-т, Белорус. гос. мед. ун-т. – Гомель, 2015. – 18 с.

**РЭЗІЮМЭ****Лашкевіч Алена Леанідаўна****Заўчасныя роды як вынік урагенітальнай інфекцыі**

**Ключавыя словы:** цяжарнасць, заўчасныя роды, умоўна-патагенныя мікраарганізмы, перынатальна значная інфекцыя, цытакіны, неданошанае дзіця.

**Мэта працы:** на падставе даследавання клінічнага значэння ўмоўна-патагенных мікраарганізмаў у этыялогіі і патагенезе заўчасных родаў выявіць фактары рызыкі невыношвання цяжарнасці і ўнутрыматачнай інфекцыі з распрацоўкай мер іх прафілактыкі.

**Метады даследавання:** клініка-лабараторны, бактэрыяскапічны, бактэрыялагічны, сералагічны (ІФА), малекулярна-генетычны (ПЛР) і гісталагічны.

**Атрыманыя вынікі і іх навуковая навізна:** устаноўлены пераважныя ўмоўна-патагенныя мікраарганізмы ніжніх аддзелаў палавых шляхоў у пацыентак з невыношваннем цяжарнасці інфекцыйнага генеза, вызначаны захворванні і ўскладненні цяжарнасці, якія спрыяюць каланізацыі ніжняга аддзела палавых шляхоў, заўчаснаму разрыву плодных абалонак пры невыношванні цяжарнасці, харыямніянці і прыроджанай інфекцыі нованароджанага. Дыягнаставаны парогавыя канцэнтрацыі С-рэактыўнага бялку, фактару некрозу пухліны- $\alpha$ , інтэрлейкіну-10 у перыферычнай вянознай крыві жанчын пры запаленні паследу, прыроджанай інфекцыі нованароджанага і суб'інвалюцыі маткі. Упершыню вылучаны фактары рызыкі рэалізацыі ўнутрычэраўнай інфекцыі ў неданошаных нованароджаных і распрацаваны метады вядзення цяжарнасці і родаў у жанчын з урагенітальнай мікаплазменнай і спалучанай інфекцыяй.

**Рэкамендацыі па выкарыстанні:** распрацаваны метады прагназавання ўнутрычэраўнай інфекцыі ў нованароджаных ад жанчын з неданошанай цяжарнасцю і заўчасным разрывам плодных абалонак і метады вядзення цяжарнасці і родаў у жанчын з урагенітальнай мікаплазменнай і спалучанай інфекцыяй мэтазгодна выкарыстоўваць ва ўстановах аховы здароўя з другога ўзроўню аказання перынатальнай дапамогі пры вядзенні цяжарных і іх нованароджаных у раннім неанатальным перыядзе.

**Галіна прымянення:** акушэрства, перынаталогія.



## РЕЗЮМЕ

**Лашкевич Елена Леонидовна**

### **Преждевременные роды как следствие урогенитальной инфекции**

**Ключевые слова:** беременность, преждевременные роды, условно-патогенные микроорганизмы, перинатально значимая инфекция, цитокины, недоношенный ребенок.

**Цель работы:** на основании исследования клинического значения условно-патогенных микроорганизмов в этиологии и патогенезе преждевременных родов выявить факторы риска недонашивания беременности и внутриматочной инфекции с разработкой мер их профилактики.

**Методы исследования:** клиничко-лабораторный, бактериоскопический, бактериологический, серологический (ИФА), молекулярно-генетический (ПЦР) и гистологический.

**Полученные результаты и их научная новизна:** установлены превалирующие условно-патогенные микроорганизмы нижних отделов половых путей у пациенток с недонашиванием беременности инфекционного генеза, определены заболевания и осложнения беременности, способствующие колонизации нижнего отдела половых путей, преждевременному разрыву плодных оболочек при недоношенной беременности, хориоамниониту и врожденной инфекции новорожденного. Диагностированы пороговые концентрации С-реактивного белка, фактора некроза опухоли- $\alpha$ , интерлейкина-10 в периферической венозной крови женщин при воспалении последа, врожденной инфекции новорожденного и субинволюции матки. Впервые выделены факторы риска реализации внутриутробной инфекции у недоношенных новорожденных и разработан метод ведения беременности и родов у женщин с урогенитальной микоплазменной и сочетанной инфекцией.

**Рекомендации по использованию:** разработанные метод прогнозирования внутриутробной инфекции у новорожденных от женщин с недоношенной беременностью и преждевременным разрывом плодных оболочек и метод ведения беременности и родов у женщин с урогенитальной микоплазменной и сочетанной инфекцией целесообразно использовать в учреждениях здравоохранения со второго уровня оказания перинатальной помощи при ведении беременных и их новорожденных в раннем неонатальном периоде.

**Область применения:** акушерство, перинатология.

## SUMMARY

**Lashkevich Alena**

### **Preterm labor as a result of urogenital infections**

**Key words:** pregnancy, premature birth, opportunistic microorganisms, significant perinatal infection, cytokines, premature baby.

**Objective of study:** to study on the basis of the clinical significance of opportunistic pathogens in the etiology and pathogenesis of preterm births to identify risk factors for premature birth and intrauterine infections with the development of measures to prevent them.

**Research methods:** clinical and laboratory, bacterioscopic, bacteriological, serological (ELISA), molecular genetic (PCR) and histological methods.

**The results and their scientific novelty:** prevalent opportunistic pathogens of the lower genital tract were found in patients with preterm labor of infectious origin, diseases and complications of pregnancy were identified, that contribute to the colonization of the lower genital tract, preterm premature rupture of membranes, chorioamnionitis and congenital infection of the newborn. Threshold concentration of C-reactive protein, tumor necrosis factor- $\alpha$ , interleukin-10 in peripheral venous blood of women with inflammation of the afterbirth, congenital infection of the newborn, and subinvolution uterus were diagnosed. Risk factors for intrauterine infection in preterm infants were first identified and methods of pregnancy and childbirth treatment of women with urogenital mycoplasma and co-infection were developed.

**Recommendations for usage:** the developed method of forecasting of intrauterine infection in newborns of women with preterm premature rupture of membranes and the methods of pregnancy and childbirth treatment of women with urogenital mycoplasma and co-infection should be used in health institutions with second-tier perinatal care in the management of pregnant women and their newborns in the early neonatal period.

**Scope:** obstetrics, perinatology.

Подписано в печать 17.05.16. Формат 60×84/16. Бумага писчая «Снегурочка».  
Ризография. Гарнитура «Times».  
Усл. печ. л. 1,39. Уч.-изд. л. 1,58. Тираж 60 экз. Заказ 275.

Издатель и полиграфическое исполнение: учреждение образования  
«Белорусский государственный медицинский университет».  
Свидетельство о государственной регистрации издателя, изготовителя,  
распространителя печатных изданий № 1/187 от 18.02.2014.  
Ул. Ленинградская, 6, 220006, Минск.