

**МИНИСТЕРСТВО ВЫСШЕГО И СРЕДНЕГО СПЕЦИАЛЬНОГО
ОБРАЗОВАНИЯ РЕСПУБЛИКИ УЗБЕКИСТАН**

**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ
УЗБЕКИСТАН**

**АНДИЖАНСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ
ИНСТИТУТ**

На правах рукописи

УДК:

Турдиева Дилафруз Ахмаджон кизи.

**«Применение иммуностимулирующего комплекса при
профилактике внутриутробной инфекции плода»**

5А510101Акушерство и гинекология

Магистерская диссертация на соискание степени магистра.

Научный руководитель: профессор: Мухитдинова Т.К.

АНДИЖАН – 2015 г.

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ

Глава I. ВНУТРИУТРОБНЫЕ ИНФЕКЦИИ—ПРОБЛЕМЫ И ПЕРСПЕКТИВЫ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ И ДИАГНОСТИКИ (обзор литературы).....

1.2. ВНУТРИУТРОБНОЕ ИНФИЦИРОВАНИЕ ПЛОДА ПО ТРИМЕСТРАМ РАЗВИТИЯ БЕРЕМЕННОСТИ.....

1.3. СОВРЕМЕННЫЕ МЕТОДЫ ЛЕЧЕНИЯ И ПУТИ ПРОФИЛАКТИКИ ВНУТРИУТРОБНОГО ИНФИЦИРОВАНИЯ.....

ЗАКЛЮЧЕНИЕ К 1-ГЛАВЕ.....

Глава II. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....

МЕТОДЫ ЛЕЧЕНИЯ.....

ЗАКЛЮЧЕНИЕ КО 2-ГЛАВЕ.....

Глава III. КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ОБСЛЕДОВАННЫХ ЖЕНЩИН И ИХ НОВОРОЖДЕННЫХ.....

3.1. АНАЛИЗ ИСХОДНОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ ХАРАКТЕРИСТИКИ ПАЦИЕНТОК.....

3.2. ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ НАСТОЯЩЕЙ БЕРЕМЕННОСТИ, РОДОВ И ПОСЛЕРОДОВОГО ПЕРИОДА.....

ЗАКЛЮЧЕНИЕ К 3-ГЛАВЕ

ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....

ВЫВОДЫ

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ К I ГЛАВЕ.....

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ К II ГЛАВЕ.....

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ К III ГЛАВЕ.....

МИНИСТЕРСТВО ВЫСШЕГО И СРЕДНЕГО СПЕЦИАЛЬНОГО
ОБРАЗОВАНИЯ

РЕСПУБЛИКИ УЗБЕКИСТАН

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ
УЗБЕКИСТАН

АНДИЖАНСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ
ИНСТИТУТ

Факультет: лечебный.

Кафедра акушерства-

гинекологии 6-7 курсов

с курсом детской гинекологии.

учебный год: 2012-2015гг.

Студент магистратуры:

Турдиева Д.А.

научный руководитель: д.м.н.

проф. Мухитдинова Т.К.

специальность: акушерство-

гинекология.

АННОТАЦИЯ МАГИСТЕРСКОЙ ДИССЕРТАЦИИ

Актуальность проблемы:

В условиях снижения индекса здоровья населения и падения рождаемости проблема появления на свет здорового потомства становится особенно актуальной [50].

Общепризнанно, что развитие и становление функций организма ребенка зависит от состояния здоровья матери. На современном этапе доказано, что существенным фактором перинатальной патологии и причиной широкого спектра повреждений плода и новорожденного является наличие в организме беременной очагов острой или хронической инфекции [4; 6; 8; 9; 10; 11,18] .

В результате инфекционного поражения фето-плацентарного комплекса (ФПК) возможно инфицирование плода, что в 40-70% случаев сопровождается рождением детей с клиническими проявлениями внутриутробной инфекции (ВУИ) [13; 27; 35; 47].

ВУИ может приводить к глубокой инвалидности детей, а также являться причиной заболеваний, формирующихся в последующие годы жизни [17,19,29; 35:39, 44; 46;],

Сложность проблемы ВУИ определяется ещё и тем обстоятельством, что в большинстве случаев диагноз ставится на основании клинических симптомов заболевания у новорожденного и морфологической характеристики последа [16]. Из-за неспецифичности клинических проявлений ВУИ, диагностика ее во время беременности затруднена. Применяемые в настоящее время методы выявления ВУИ (микробиологические, ультразвуковые и др.) с высокой вероятностью диагностируют тяжелые формы заболевания, но не всегда могут использоваться для диагностики и скрининга ранних стадий.

Таким образом, поиск новых методов для профилактики осложнения ВУИ при беременности высокого инфекционного риска продолжает оставаться весьма актуальным.

В настоящее время ключевая роль в реализации патологического воздействия инфекции на ФПК отводится иммунологическим нарушениям у матери и плода [1-3]. Инфекционный процесс у беременных приводит к значительным изменениям иммунного статуса: снижению содержания Т-лимфоцитов, повышению естественных киллеров, нарушению процессов образования антител интерлейкинов, подавлению показателей интерферонового статуса, а также изменению функциональной и митотической активности различных типов и клонов иммунокомпетентных клеток. Нарушения в иммунном гомеостазе способствуют осложненному течению беременности, ухудшению барьерной функции плаценты и повышению риска инфицирования плода [12,14,15,16]. Учитывая, что во время беременности происходит глубокая иммунологическая перестройка в организме женщины, направленная на обеспечение выживания и развития плода, а наличие у беременной инфекционно-воспалительных

заболеваний может нарушать этот процесс, особый интерес представляет изучение влияния иммуноцитотерапии у беременных группы высокого инфекционного риска. В доступной литературе мы не встретили данных о применении иммуноцитотерапии у беременных. Мы полагаем, что более углубленные исследования в этом направлении помогут решению проблемы своевременного прогнозирования инфекционных и неинфекционных осложнений у новорожденных детей и приведет к снижению перинатальной заболеваемости и смертности.

Цель исследования:

Повысить эффективность профилактики внутрифобной инфекции путем включения в комплексную терапию беременных иммунокорректирующего препарата Вобэнзим.

Задачи исследования:

Провести анализ анамнестических данных, акушерских и неонатальных осложнений у беременных с инфекционно-воспалительными заболеваниями.

Исследование иммунного статуса беременных.

С учетом полученных результатов оценить информативность применения Вобэнзим при беременности высокого инфекционного риска для профилактики неонатальных осложнений.

Объекты исследования

Для сравнения клинических данных был изучен фетоплацентарный комплекс у 20 женщин с РП и вирусной инфекцией, которая составила основную группу. Основная группа, получивших Вобэнзим.

Группу сравнения (контрольная II-группа) составили 10 женщин с инфекционной патологией, получивших витаминотерапию. Группы были сопоставимы по возрасту, числу беременностей и родов в анамнезе.

Исследования проводились на базе ЦНИЛ и во 2-родильном комплексе г. Андижана совместно с кафедрой акушерства и гинекологии 6-7 курсов.

Методы исследования:

Нами кроме общеклинического обследования (анамнез, объективный исследования, общий анализ крови, мочи, биохимический анализы крови, УЗИ и т. е) проведенные следующие методы исследования:

1. Изучение иммунного статуса беременных.
2. УЗИ.

Научная новизна:

В рамках диссертационной работы в комплекс клинико-лабораторного обследования беременных с инфекционно-воспалительными заболеваниями и их новорожденных включено применение в комплексной терапии Вобэнзима.

Применение иммунокорректирующего препарата, обладающего повышенной иммуногенной активностью и имеющего повышенные иммуностимулирующие свойства. Таким образом, предлагаемый способ обладает новизной, изобретательским уровнем и может быть использован в практической медицине.

Препарат оказывает иммунокорректирующее действие путем увеличения функциональной активности нейтрофильных гранулоцитов и лимфоцитов, направленное против сопутствующей или самостоятельно существующей патологии.

Практическая значимость работы:

Инфекционно-воспалительные заболевания матери приводят к осложненному течению беременности, нарушению функции ФПК, оказывают отрицательное влияние на течение раннего неонатального периода, а так же являются фактором риска инфицирования плода и рождения детей с клиническими проявлениями ВУИ. Осложненное

течение беременности в каждом третьем случае сопровождается понижением иммунитета, что требует своевременной его коррекции.

Структура диссертации:

В работе изучается развитие осложнений у беременных с ВУИ, в зависимости от показателей авидности и разрабатываются пути коррекции иммунного статуса у женщин с высокой авидностью и осложненным течением настоящей беременности.

В результате внедрения разработанных нами принципов терапии у женщин с вирусной инфекцией будет снижен риск развития акушерских и перинатальных осложнений и смертности, а также ВУИ.

Основные результаты исследования:

Применение Вобэнзима в комплексной терапии у беременных с инфекционно-воспалительными заболеваниями позволяет не только профилактике осложнения беременности течение раннего неонатального периода, но и повысить профилактические эффективность ВУИ.

Заключение:

Исследователи, изучавшие иммунный статус детей с осложненным течением антенатального периода, установили повышение концентрации иммуноглобулина М, появление иммуноглобулина А и увеличение активности фагоцитов в спонтанном NST-тесте в крови новорожденных, родившихся у матерей, страдавших инфекционно-воспалительными заболеваниями. Имеются данные об изменении показателей ферментного статуса лимфоцитов периферической крови на фоне обострений вирусной инфекции. Нарушение всех функций нейтрофильных гранулоцитов было выявлено у младенцев с перинатальным поражением центральной нервной системы [17].

Таким образом, имеющиеся в литературе данные свидетельствуют об изменениях показателей клеточного и гуморального иммунитета, как у

беременных группы высокого инфекционного риска, так и их новорожденных детей.

Исходя из вышеуказанных, нами был разработан метод профилактики ВУИ у беременных вирусной инфекцией и пути профилактики ВУИ плода с применением иммунокорректирующего препарата.

Научный руководитель:

д.м.н.проф. Мухитдинова Т.К.

Студент 3 курса магистратуры:

Турдиева Д. А.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ВУИ - внутриутробная инфекция

ВПГ - вирус простого герпеса

ЗВРТТ - задержка внутриутробного развития плода

РП - репродуктивный потеря

УЗИ - ультразвуковое исследование

ФПК - фето-плацентарный комплекс

ЦМВ – цитомегаловирус

Введение

Актуальность проблемы:

В условиях снижения индекса здоровья населения и падения рождаемости проблема появления на свет здорового потомства становится особенно актуальной [47].

Общепризнанно, что развитие и становление функций организма ребенка зависит от состояния здоровья матери. На современном этапе доказано, что существенным фактором перинатальной патологии и причиной широкого спектра повреждений плода и новорожденного является наличие в организме беременной очагов острой или хронической инфекции [4; 6; 8; 9; 10; 18] .

В результате инфекционного поражения фето-плацентарного комплекса (ФПК) возможно инфицирование плода, что в 40-70% случаев сопровождается рождением детей с клиническими проявлениями внутриутробной инфекции (ВУИ) [1; 2; 5; 7].

ВУИ может приводить к глубокой инвалидности детей, а также являться причиной заболеваний, формирующихся в последующие годы жизни [7; 9; 17].

Сложность проблемы ВУИ определяется ещё и тем обстоятельством, что в большинстве случаев диагноз ставится на основании клинических симптомов заболевания у новорожденного и морфологической характеристики последа [36]. Из-за неспецифичности клинических проявлений ВУИ, диагностика ее во время беременности затруднена. Применяемые в настоящее время методы выявления ВУИ (микробиологические, ультразвуковые и др.) с высокой вероятностью диагностируют тяжелые формы заболевания, но не всегда могут использоваться для диагностики и скрининга ранних стадий.

Таким образом, поиск новых методов для прогнозирования ВУИ при беременности высокого инфекционного риска продолжает оставаться весьма актуальным.

В настоящее время ключевая роль в реализации патологического воздействия инфекции на ФПК отводится иммунологическим нарушениям у матери и плода [11; 35]. Инфекционный процесс у беременных приводит к значительным изменениям иммунного статуса: снижению содержания Т-лимфоцитов, повышению естественных киллеров, нарушению процессов образования антител интерлейкинов, подавлению показателей интерферонового статуса, а также изменению функциональной и митотической активности различных типов и клонов иммунокомпетентных клеток. Нарушения в иммунном гомеостазе способствуют осложненному течению беременности, ухудшению барьерной функции плаценты и повышению риска инфицирования плода [15]. Учитывая, что во время беременности происходит глубокая иммунологическая перестройка в организме женщины, направленная на обеспечение выживания и развития плода, а наличие у беременной инфекционно-воспалительных заболеваний может нарушать этот процесс, особый интерес представляет изучение влияния иммуноцитотерапии у беременных группы высокого инфекционного риска. В доступной литературе мы не встретили данных о применении иммуноцитотерапии у беременных. Мы полагаем, что более углубленные исследования в этом направлении помогут решению проблемы своевременного прогнозирования инфекционных и неинфекционных осложнений у новорожденных детей и приведет к снижению перинатальной заболеваемости и смертности.

Объекты исследования

Для сравнения клинических данных был изучен фетоплацентарный комплекс у 20 женщин с РП и вирусной инфекцией, которая составила основную группу. Основная группа, получивших Вобэнзим.

Группу сравнения (контрольная II-группа) составили 10 женщин с инфекционной патологией, получивших витаминотерапию. Группы были сопоставимы по возрасту, числу беременностей и родов в анамнезе.

Исследования проводились на базе ЦНИЛ и во 2-родильном комплексе г. Андижана совместно с кафедрой акушерства и гинекологии 6-7 курсов.

Цель исследования:

Повысить эффективность профилактики внутриутробной инфекции путем включения в комплексную терапию беременных применения в комплексной терапии Вобэнзима.

Задачи исследования:

Провести анализ анамнестических данных, акушерских и неонатальных осложнений у беременных с инфекционно-воспалительными заболеваниями.

Исследование иммунного статуса беременных.

С учетом полученных результатов оценить информативность применения Вобэнзим в комплексной терапии при беременности высокого инфекционного риска для профилактики неонатальных осложнений.

Краткий обзор литературы:

Ведущая роль ВУИ среди причин неблагоприятных перинатальных исходов определяет характер всестороннего изучения данной проблемы. Известно, что среди заболеваний новорожденных перинатальные инфекции занимают второе место после гипоксических состояний, а удельный вес ВУИ в структуре перинатальной смертности колеблется от 10% до 65,5%. Только с 2002 года отмечено увеличение частоты ВУИ в 2 раза. Последнее обусловлено, прежде всего, увеличением инфицированное™ женщин фертильного возраста [9]. Плод развивается в сложных условиях взаимоотношений с организмом матери, поэтому наличие у беременной очагов инфекции всегда является фактором риска

для плода и новорожденного [50]. К сожалению, в современных условиях к группе риска по инфекционной патологии матери, плода и новорожденного относится почти каждая четвертая беременная, поступающая в акушерский стационар.

Многие инфекционно-воспалительные заболевания во время беременности имеют общие черты: во-первых, инфицирование плода может быть вызвано как острой инфекцией у женщины, так и активацией хронической; во-вторых, большая часть заболеваний беременных, приводящих к внутриматочной инфекции, протекает в латентной или субклинической форме; в-третьих, активация персистирующей инфекции возможна при любом нарушении гомеостаза в организме беременной [28; 29].

Методы исследования:

Нами кроме общеклинического обследования (анамнез, объективный исследования, общий анализ крови, мочи, биохимический анализы крови, УЗИ и т. е) проведенные следующие методы исследования:

1. Изучение иммунного статуса беременных.
2. УЗИ.

На основании исследований будет разработан алгоритм профилактики ВУИ у женщин с осложненным акушерским анамнезом.

Практическая значимость работы:

Инфекционно-воспалительные заболевания матери приводят к осложненному течению беременности, нарушению функции ФПК, оказывают отрицательное влияние на течение раннего неонатального периода, а так же являются фактором риска инфицирования плода и рождения детей с клиническими проявлениями ВУИ. Осложненное течение беременности в каждом третьем случае сопровождается снижением иммунитета, что требует своевременной его коррекции.

Практическое значение исследования

В результате внедрения разработанных нами принципов терапии у женщин с вирусной инфекцией будет снижен риск развития акушерских и перинатальных осложнений и смертности, а также ВУИ.

Основные результаты исследования:

Применение Вобэнзима в комплексной терапии у беременных с инфекционно-воспалительными заболеваниями позволяет не только профилактике осложнения беременности течение раннего неонатального периода, но и повысить профилактические эффективность ВУИ.

Научная новизна:

В рамках диссертационной работы в комплекс клинико-лабораторного обследования беременных с инфекционно-воспалительными заболеваниями и их новорожденных включено применение Вобэнзима.

Применение иммунокорректирующего препарата, обладающего повышенной иммуногенной активностью и имеющего повышенные иммуностимулирующие свойства. Таким образом, предлагаемый способ обладает новизной, изобретательским уровнем и может быть использован в практической медицине.

Препарат оказывает иммунокорректирующее действие путем увеличения функциональной активности нейтрофильных гранулоцитов и лимфоцитов, направленное против сопутствующей или самостоятельно существующей патологии.

Структура диссертации:

Диссертационная работа состоит из введения, обзор литературы, материала и метод исследования, 3 глав, собственные исследования, заключение, выводов, методических рекомендаций. Список использованной литературы включает 50 из них 40 работы страна СНГ и 10 авторов

дальнего зарубежа. Работа изложена 90 страница машинописного текста, содержит 6 таблиц и 7 диаграм.

Глава I. ВНУТРИУТРОБНЫЕ ИНФЕКЦИИ—ПРОБЛЕМЫ И ПЕРСПЕКТИВЫ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ И ДИАГНОСТИКИ

(обзор литературы)

Ведущая роль ВУИ среди причин неблагоприятных перинатальных исходов определяет характер всестороннего изучения данной проблемы. Известно, что среди заболеваний новорожденных перинатальные инфекции занимают второе место после гипоксических состояний, а удельный вес ВУИ в структуре перинатальной смертности колеблется от 10% до 65,5%. Только с 2002 года отмечено увеличение частоты ВУИ в 2 раза. Последнее обусловлено, прежде всего, увеличением инфицирования женщин фертильного возраста [9]. Плод развивается в сложных условиях взаимоотношений с организмом матери, поэтому наличие у беременной очагов инфекции всегда является фактором риска для м плода и новорожденного [50]. К сожалению, в современных условиях к группе риска по инфекционной патологии матери, плода и новорожденного относится почти каждая четвертая беременная, поступающая в акушерский стационар.

Многие инфекционно-воспалительные заболевания во время беременности имеют общие черты: во-первых, инфицирование плода может быть вызвано как острой инфекцией у женщины, так и активацией хронической; во-вторых, большая часть заболеваний беременных, приводящих к внутриматочной инфекции, протекает в латентной или субклинической форме; в-третьих, активация персистирующей инфекции возможна при любом нарушении гомеостаза в организме беременной [28; 29].

Влияние инфекционных факторов зависит от периода их воздействия (имплантационный, эмбриональный, ранний фетальный, среднефетальный, поздний фетальный, интранатальный, неонатальный), вида и вирулентности возбудителя, массивности обсеменения, путей

проникновения инфекции и иммунологической реактивности организма беременной.

В предимплантационный период под воздействием инфекционного агента зигота или гибнет, или полностью регенерирует. Инфекционные эмбриопатии возникают в период органогенеза, плацентации и обычно приводят к формированию пороков развития или гибели эмбриона. С 4-го и до начала 7-го месяца гестационного периода возможно формирование псевдопороков. При заражении после 28-й недели плод приобретает способность к специфической реакции на внедрение возбудителя, в результате возможны и внутриутробная инфекция, и задержка развития плода [21; 27]. Следует отметить, что проявления внутриутробной инфекции при инфицировании плода незадолго до рождения зависят от стадии болезни. Если на момент родов заболевание находится в начальной фазе, то инфекция манифестирует в первые трое суток раннего неонатального периода; если роды приходятся на конечную стадию болезни, чаще наблюдается синдром дезадаптации в раннем неонатальном периоде, в дальнейшем возможны хронизация процесса, персистирующая латентная инфекция [42].

В последние годы изменилась структура инфекционной патологии у беременных. Среди бактериальных заболеваний у них большой удельный вес составляют состояния, связанные с нарушениями нормальной микрофлоры родовых путей [8; 13].

Микрофлора влагалища представлена многочисленными видами бактерий и грибов. Физиологический микробиоценоз влагалища отличается доминированием лактобацилл, число которых может достигать 10^9 КОЕ/мл. Кроме того, в состав нормальной микрофлоры входят разнообразные виды анаэробных (10^8 - 10^9 КОЕ/мл) и факультативно-анаэробных (10^2 - 10^5 КОЕ/мл) бактерий [10, 17].

Нарушение микробиоценоза влагалища является одним из провоцирующих факторов повышения патогенности генитальной флоры и риска развития восходящего инфицирования плода [5; 6; 12; 19]. Из-за резкого дисбаланса вагинальной микрофлоры, вызванного замещением доминирующих микроорганизмов рода *Lactobacillus* ассоциацией различных бактерий, в том числе *Gardnerella vaginalis*, *Bacteroides*, *Mobilincus*, создаются и поддерживаются условия, приводящие к снижению колонизационной резистентности во влагалище по отношению к заселению его патогенными и условно-патогенными микроорганизмами. В результате чего может произойти не только внедрение микроорганизмов в слизистую оболочку влагалища, но и последующая их транслокация в мочеполовые пути, цервикальный канал и другие органы и ткани [10; 15].

Бактериальный вагиноз резко снижает эффективность иммунноклеточных защитных реакций в репродуктивной системе матери, увеличивает риск самопроизвольного выкидыша, преждевременных родов, преждевременного излития околоплодных вод, хориоамнионита [5; 6; 19; 20]. Существуют публикации об осложненном течении периода новорожденное™ у детей, антенатальное развитие которых происходило на фоне бактериального вагиноза матери [13].

В связи с увеличением частоты нарушений микробиоценоза влагалища продолжается рост количества больных кандидозом [44]. По данным ряда авторов в 24-45% случаев вульвовагинальный кандидоз диагностируется в сочетании с бактериальным вагинозом [5; 44]. Кандидоз не является инфекцией передающейся половым путем, но может свидетельствовать об изменениях иммунного и/или гуморального статуса [24]. Во время беременности заболеваемость возрастает на 10- 20% и достигает 40-46% [44]. Имеются сведения о связи между сроком беременности и частотой возникновения кандидозного вульвовагинита: чем больше срок беременности, тем выше процент его возникновения. Наиболее высокая

степень колонизации отмечается в последнем триместре и у первородящих [44].

Инфицирование плода и новорожденного ребенка происходит интранатального при прохождении через инфицированные родовые пути матери, вместе с этим доказана возможность траисплацентарного и восходящего пути заражения (врожденный кандидоз) [14].

До настоящего времени одним из дискутабельных вопросов в перинатологии остается выяснение истинной этиологической роли генитальных микоплазм (*Mycoplasma hominis*, *Mycoplasma genitalium*, *Ureaplasma urealyticum*) в развитии патологии плода. Ученые относят микоплазм и уреаплазм к факультативным патогенам, способным в определенных условиях (стресс, беременность, иммунодефицит) самостоятельно или в ассоциации с другими условно-патогенными микроорганизмами вызывать инфекционно-воспалительные процессы.

У беременных частота выделения *Ureaplasma Urealyticum* составляет 50-75%, *Mycoplasma hominis* - 20-25%. Во время беременности высеваемость уреамикоплазм увеличивается в 1,5-2 раза, что объясняется изменением иммунного и гормонального статуса женщины [16]. Следует отметить, что у инфицированных женщин в 70% случаев беременность протекает с осложнениями (маловодие, многоводие, преждевременное излитие околоплодных вод, хориоамнионит, послеродовый эндометрит; возможно возникновение латентных форм вагинита, уретрита, пиелонефрита) [41].

Однако инфицирование урогенитальными микоплазмами не всегда означает наличие специфической инфекции у ребенка. По данным В.И. Кулакова в случае интранатальной колонизации доношенных новорожденных в дальнейшем происходит элиминация микоплазм без развития клинических проявлений инфекции [50]. В тоже время по данным Иванян А.Н. [38] *Ureaplasma Urealyticum* и *Mycoplasma hominis* могут

являться возможной причиной развития конъюнктивитов, врожденных пневмоний, респираторного дистресс-синдрома, хронических заболеваний легких, менингита и неонатального сепсиса.

К возбудителям перинатально значимых урогенитальных инфекций относят *Chlamydia trachomatis*. По данным различных авторов частота выявления хламидий у беременных колеблется от 2 до 37%, достигая 70% при хронических воспалительных заболеваниях органов малого таза [32; 47]. У 17-30% беременных урогенитальный хламидиоз может протекать латентно или с незначительной клинической симптоматикой. Однако независимо от характера инфекционного процесса (острый или хронический) осложненное течение беременности имеют большинство женщин [3; 10].

У беременных, инфицированных хламидиями, чаще, чем в популяции, наблюдаются самопроизвольные выкидыши (10-12%), нарушение функции ФПК (33%), патология объема амниотической жидкости (26-32%), несвоевременное излитие околоплодных вод (20-27%), преждевременные роды (10-15%) и рождение детей с низкой массой тела [3; 32; 47]. В случае не леченого у матери заболевания риск инфицирования ребенка хламидиями достигает 70%. Передача инфекции происходит преимущественно во время родов, контактным путем или при аспирации содержимого родовых путей, хотя возможно заражение и в антенатальном периоде. Это связано с инфицированием амниона хламидиями, которое встречается у 65% беременных. Тельца *Chlamydia trachomatis* выявлены во всех тканевых структурах плаценты женщин с генитальным хламидиозом. Пораженные хламидиями клетки обнаружены и в просвете капилляров ворсин хориона, что указывает на возможный гематогенный путь передачи инфекции от матери к плоду [10].

К неонатальным проявлениям хламидийной инфекции относят поражения кожи и слизистых. В 20-50% случаев у новорожденных в

течение первых двух недель жизни развивается конъюнктивит, несколько реже назофарингит и вульвовагинит.

В зависимости от пути заражения и инфицирующей дозы проявления перинатальной хламидийной инфекции могут встречаться не только в первые 168 часов жизни ребенка (ранний неонатальный период), но и реализовываться в течение первых месяцев. Так, у 10-20% детей, рожденных от матерей с урогенитальным хламидиозом, на первом - третьем месяце жизни возникает хламидийная пневмония, характеризующаяся торпидным течением [5].

Опасность ante- или интранатального заражения плода у беременной с хламидийной инфекцией сохраняется даже после проведенной антибактериальной терапии [9].

Еще одним фактором, отягощающим течение беременности, является острая или персистирующая вирусная инфекция (вирус простого герпеса, цитомегаловирус). Частота ее выявления у женщин варьирует от 29-47% до 61-75% [22]. Вирусемия во время беременности вызывает до 30% спонтанных абортов на ранних сроках, более 50% поздних выкидышей, при заражении на 20-34-й неделе беременности в 30% случаев наступают преждевременные роды [38]. На фоне первичных вирусных инфекций, сопровождающихся выраженными изменениями иммунного статуса (дефицит субпопуляции зрелых лимфоцитов, Т-хелперов, естественных киллеров) отмечается наибольший риск развития ВУИ.

Большинство вирусов, особенно относящихся к герпетической группе (ВПГ I/II типов, ЦМВ), являются персистирующими, т.е. однажды попав в организм, остаются там навсегда. Эпидемиологическая ситуация в России такова, что 96% женщин репродуктивного возраста имеют иммунитет к ЦМВ инфекции [45]. У беременных, которые не имеют защитных антител, в 0,7-4,1% случаев наблюдается первичная цитомегаловирусная инфекция, которая передается плоду в 40 - 50%

случаев [20]. Рождение детей с явной или бессимптомной цитомегалией возможно у 0,5 - 15% таких беременных [15]. При реактивации у женщин латентной инфекции частота антенатальной передачи вируса составляет всего 1 - 3%, инфицирование ребенка наблюдается в единичных случаях (с частотой 1:6000 родов) [39]. Таким образом, основную опасность с точки зрения развития внутриутробного поражения плода представляет первичная ЦМВИ у матери во время беременности.

При первичной ЦМВИ антенатальное инфицирование, особенно в I триместре, может привести к гибели плода, однако поражения органов и тканей возникают на любом сроке беременности. Среди инфицированных новорожденных симптомы внутриутробного поражения отмечаются примерно у 10 %, из них 25 % погибают в постнатальном периоде, а у 90 % выживших отмечаются неблагоприятные отдаленные последствия. Более того, среди инфицированных детей, родившихся без клинических признаков внутриутробного поражения, у 10 % возникают нарушения в отдаленном периоде [50]. Поскольку воздействие ЦМВ направлено преимущественно на клетки ЦНС, то основными неблагоприятными последствиями внутриутробного инфицирования являются микроцефалия, церебральный паралич, задержка психомоторного развития, нейросенсорная глухота, атрофия зрительного нерва, хориоретинит.

Не менее актуальной остается проблема инфекционно-воспалительных заболеваний мочевых путей (пиелонефрит, цистит, бессимптомная бактериурия) [32]. Пиелонефрит продолжает занимать второе место по частоте встречаемости среди экстрагенитальных заболеваний у беременных, что определяет его значение среди факторов, влияющих на исход беременности и родов для матери и плода [43]. Высокая частота обострений инфекции объясняется нарушением уродинамики вследствие гормональных изменений, сдавливанием мочеточников беременной маткой, частыми нарушениями микробиоценоза

влагалища, а также физиологической иммуносупрессией, свойственной периоду гестации. Беременность у женщин с обострением инфекции мочевых путей протекает с осложнениями: гестозом (40-80%), хронической плацентарной недостаточностью (30-35%), хронической внутриутробной гипоксией и/или гипотрофией плода (16-59%), преждевременными родами (15-20%). У большинства женщин осложняется течение родов (аномалии сократительной деятельности матки - 15%, несвоевременное излитие околоплодных вод - 10%), кровотечения - 8%) и послеродового периода (субинволюция матки - 13%, эндометрит - 8% и др.). Частота ВУИ достигает 80% у беременных с пиелонефритами, особенно с хроническими вторичными процессами (на фоне мочекаменной болезни, гидронефроза, аномалий развития почек) [37].

Инфекционно-воспалительные заболевания беременных неблагоприятно воздействуют на ФПК [10]. В результате неспецифического действия микробных токсинов и метаболитов, поступающих в материнский кровоток из очага инфекции, создаются предпосылки для развития морфо-функциональной недостаточности плаценты. При воздействии инфекционного агента в период формирования плаценты развивается первичная плацентарная недостаточность, при инфекционных заболеваниях в конце II и в III триместрах беременности формируется вторичная плацентарная недостаточности. Инфекционное поражение системы мать- плацента-плод является одной из причин нарушения регуляции объема околоплодных вод [49]. По данным Е.Н. Кондратьевой [49], И.А. Кутовой [29]. О.А. Пустотиной [46] у беременных высокого инфекционного риска в 33-45% случаев фиксируется много- и маловодие, в 70-75% случаев патология околоплодной среды возникает на фоне инфекционных заболеваний матери.

В результате инфекционного поражения ФПК может произойти инфицирования плода, что в 40-70% сопровождается рождением детей с

клиническими проявлениями ВУИ [25]. ВУИ может приводить к глубокой инвалидности детей, а также являться причиной заболеваний, формирующихся в последующие годы жизни [43]. Однако даже при отсутствии клинических проявлений ВУИ, у новорожденных затруднен период ранней постнатальной адаптации [13]. Эти дети чаще имеют нарушения со стороны сердечно-сосудистой системы (приглушенность сердечных тонов, систолический шум, тахикардия), желудочно-кишечного тракта (срыгивания, раннее появление опрелостей в области ягодич при нормальном характере стула), отклонения в неврологическом статусе в виде синдромов нервно-рефлекторной возбудимости или угнетения функций центральной нервной системы [50].

Таким образом, стабильно высокие показатели инфекционной заболеваемости у матери и новорожденного диктуют необходимость проведения научных исследований в этом направлении.

Из-за неспецифичности клинических проявлений ВУИ диагностика её во время беременности затруднена и возможна лишь при сочетанном использовании клинических и лабораторно-инструментальных методов исследования [48].

Рядом авторов в качестве диагностических критериев внутриутробного инфицирования предложено оценивать степень микробной обсемененности околоплодных вод, желудочного содержимого новорожденного [18; 28], проводить цитологическое исследование амниотической жидкости [37], определение титра эндотоксинсвязывающего комплекса в крови матери, новорожденного и водах [26], С-реактивного белка в пуповинной крови, измерение оптической плотности амниотической жидкости и многие другие тесты [2; 20; 46].

В настоящее время, по данным ряда авторов, ключевая роль в реализации патологического воздействия инфекции на ФПК принадлежит

иммунологическим нарушениям [21]. На фоне гестационной перестройки в системе иммунитета, так называемого «физиологического иммунодефицита» организм беременной является более восприимчивым как к экзогенным инфекциям, а так и к обострению латентной или хронической инфекции [25]. На этом фоне инфекционный процесс у беременных приводит к значительным изменениям иммунного статуса: снижению содержания Т-лимфоцитов, повышению естественных киллеров, нарушению процессов образования антител и интерлейкинов, подавлению показателей интерферопового статуса, а также изменению функциональной и митотической активности различных типов и клонов иммунекомпетентных клеток. Нарушения в иммунном гомеостазе способствуют осложненному течению беременности, ухудшению барьерной функции плаценты и повышению риска инфицирования плода.

Реакция плода на действие инфекта определяется состоянием его иммунологической защиты. Инфекционное воздействие на ранних сроках гестации приводит либо к его гибели, либо к формированию пороков развития. Это обусловлено отсутствием у плода сформированных механизмов противостояния инфекционной агрессии, неспособностью ответить на повреждение тканей типовыми воспалительными и компенсаторно-приспособительными реакциями. По мере развития плода совершенствуются механизмы его иммунологической и тканевой защиты. Однако даже в период новорожденности они ограничиваются, в основном, макрофагами и эффекторами Т-лимфоцитарной системы без участия гуморального звена [34].

Исследователи, изучавшие иммунный статус детей с осложненным течением антенатального периода, установили повышение концентрации иммуноглобулина М, появление иммуноглобулина А и увеличение активности фагоцитов в спонтанном NST-тесте в крови новорожденных, родившихся у матерей, страдавших инфекционно-воспалительными

заболеваниями. Имеются данные об изменении показателей ферментного статуса лимфоцитов периферической крови на фоне обострений вирусной инфекции. Нарушение всех функций нейтрофильных гранулоцитов было выявлено у младенцев с перинатальным поражением центральной нервной системы [17].

Таким образом, имеющиеся в литературе данные свидетельствуют об изменениях показателей клеточного и гуморального иммунитета, как у беременных группы высокого инфекционного риска, так и их новорожденных детей.

1.2. Внутриутробное инфицирование плода по триместрам развития беременности

Общие положения

Проблема ВУИ является одной из ведущих в акушерской практике в связи с высоким уровнем инфицирования беременных, рожениц и родильниц, опасностью нарушения развития плода и рождения больного ребенка. Наличие инфекции у матери служит фактором риска неблагоприятного исхода беременности и родов, но это не всегда означает инфицирование плода. При наличии инфекции у матери плод инфицируется сравнительно редко - от 1-2 до 10-12%. У 65-82% беременных женщин при исследовании материала мочеполовых путей выявляется разнообразная патологическая микрофлора (чаще инфекции, передающиеся половым путем), нередко без каких-либо признаков воспаления. Всегда ли нужно лечить выявленную урогенитальную инфекцию, особенно в I триместре беременности? От чего зависит проникновение инфекции к плоду и в какие сроки беременности это наиболее вероятно? Каковы результаты терапии в различные триместры беременности?

Возрастание значимости внутриутробных инфекций в перинатологии связано с появлением более информативных методов диагностики и

расширением спектра изучаемых возбудителей. С другой стороны, истинное увеличение частоты этой патологии может быть обусловлено возрастанием инфицированности женщин репродуктивного возраста.

Внутриутробная инфекция является причиной широкого спектра антенатальной патологии: инфекционных заболеваний плода, фетоплацентарной недостаточности, мертворождений, невынашивания, задержки роста плода и аномалий его развития.

Наряду с острым течением инфекции у плода и новорожденного может наблюдаться длительная персистенция возбудителя с формированием латентного, медленно протекающего хронического инфекционного процесса. Инфекционная патология плода часто скрывается за такими диагнозами, как внутриутробная гипоксия, асфиксия, внутричерепная травма новорожденного.

Согласно современным исследованиям, инфекционные заболевания выявляют у 50-60% госпитализированных доношенных и у 70% недоношенных детей. По результатам вскрытий новорожденных, у 37,5% инфекционная патология явилась основной причиной смерти, сопутствовала или осложняла течение основного заболевания.

При многолетнем изучении внутриутробных инфекций выявлено особое своеобразие этой патологии. К сожалению, до настоящего времени мы не имеем достоверных представлений об истинной распространенности перинатальных инфекций, равно как и о вероятности заражения и заболевания плода от инфицированной матери.

Заключения о частоте той или иной инфекционной перинатальной патологии выносят ретроспективно, на основании материалов о выявлении больных детей. Тотального скрининга на перинатально значимые инфекции нет ни в одной стране мира. В результате не учитываются случаи, когда у инфицированных матерей родились здоровые дети. Искажению показателей инфицированности, заболеваемости, риска

вертикальной передачи возбудителей способствует и отсутствие микробиологического мониторинга всех плодов при прерванной беременности, обязательного микробиологического изучения тканей мертворожденных детей, плацент во всех случаях преждевременных, осложненных родов, завершившихся рождением больного, слабого или маловесного ребенка.

Многие инфекционно-воспалительные заболевания во время беременности имеют общие черты.

- Инфицирование плода и новорожденного может быть вызвано как острой инфекцией матери, так и активацией хронической, персистирующей инфекции во время беременности.
- Большая часть заболеваний беременных, приводящих к внутриматочной инфекции, протекает в латентной или субклинической форме.
- Активация персистирующей инфекции возможна при любом нарушении гомеостаза в организме беременной (стресс, ОРВИ, переохлаждение и др.).

Под *внутриутробным инфицированием* понимают процесс внутриутробного проникновения микроорганизмов к плоду, при котором отсутствуют признаки инфекционной болезни плода. Диагноз внутриутробного инфицирования у новорожденного устанавливают на основании выделения возбудителя из клеток крови, спинномозговой жидкости и других источников, выявления антител IgM и низкоактивных антител IgG на патоген в пуповинной крови.

Внутриутробное инфицирование не означает неизбежного развития инфекционного заболевания. Для выявления ВУИ необходимо наличие данных лабораторного исследования в сочетании с клинической картиной инфекционного заболевания.

Под *внутриутробной инфекцией* подразумевают процесс распространения инфекционных агентов в организме плода и вызванные ими морфофункциональные нарушения различных органов и систем, характерные для инфекционной болезни, возникшей анте- или интранатально и выявляемой пренатально или после рождения.

Возможный спектр возбудителей внутриутробной инфекции весьма разнообразен и широк. Это бактерии, грибы, простейшие, микоплазмы, хламидии, вирусы. Чаще всего наблюдается сочетание возбудителей - *бактериально-вирусная смешанная инфекция*.

Принимая во внимание, что источником инфекции для плода всегда является его мать, особое значение приобретают следующие *факторы риска внутриутробных инфекций*:

- острые инфекции во время беременности;
- хронические очаги инфекции в организме матери (в том числе наличие воспалительных заболеваний органов малого таза, урогенитальные инфекции);
- первичное инфицирование во время беременности и активация персистирующей хронической инфекции;
- повышение проницаемости плацентарного барьера во II и III триместрах беременности при наличии инфекционных очагов у матери;
- сексуальная активность в сочетании с истмико-цервикальной недостаточностью (ИЦН);
- инвазивные вмешательства во время беременности при наличии инфекции в материнском организме;
- нарушение целостности плодных оболочек;
- эпидемические особенности инфекционного агента (многие вирусы чрезвычайно распространены в популяции, проникнув однажды, они навечно остаются в тканях);

- наличие вторичного иммунодефицита (сахарный диабет, аутоиммунные заболевания, недоразвитие лимфатической системы, микозы).

Следует подчеркнуть, что иммунная система человека тесно связана с функциональной активностью нервной, эндокринной систем и системы гемостаза.

Слаженность и интегрированность взаимодействия систем регуляции способны обеспечить сохранение гомеостаза при любом повреждающем воздействии во время беременности, в том числе и инфекционно-токсическом.

Патогенетические механизмы возникновения, развития и воздействия внутриутробной инфекции разнообразны и зависят от многих факторов:

- срока беременности, при котором происходит инфицирование (чем раньше, тем прогноз хуже);
- вида возбудителя, его вирулентности, массивности обсеменения;
- первичности или вторичности инфекционного процесса у беременной;
- путей проникновения инфекции к плоду (восходящий, нисходящий, гематогенный);
- степени распространенности и интенсивности воспалительного процесса;
- состояния организма матери, толерантности иммунной системы в борьбе с инфекцией.

Пути проникновения инфекции от матери к плоду. Источником внутриутробного инфицирования плода всегда является его мать. Основными путями проникновения и распространения инфекционного агента являются:

- восходящий;
- нисходящий;
- гематогенный.

Восходящий путь проникновения инфекции характерен для инфекции, передаваемой половым путем (ИППП). Этот путь инфицирования самый частый, когда бактерии, вирусы, простейшие, грибы проникают из нижних отделов половых путей (влагалище, шейный канал) непосредственно в полость матки, к плоду или к плодным оболочкам, далее в околоплодные воды.

Особенностью восходящей инфекции является экссудативная форма воспалительной реакции.

В I триместре беременности восходящая инфекция может вызвать острый или латентный эндомиометрит, но не проникнуть к плодному яйцу. Клинико-ультразвуковыми признаками восходящей инфекции в ранние сроки беременности являются симптомы угрозы самопроизвольного выкидыша (боли внизу живота, усиление воспалительных выделений из шейки матки), а также локальное повышение тонуса матки и признаки локальной отслойки хориона (по данным УЗИ). На фоне базального эндомиометрита беременность может прогрессировать. В ряде случаев плодное яйцо подвергается иммунному отторжению и беременность становится неразвивающейся.

С началом II триместра беременности механизм воздействия восходящей инфекции меняется из-за слияния *decidua vera* и *decidua capsularis* в единый комплекс (*decidua parietalis*) и тесного соединения с децидуальной оболочкой. Полость матки становится полостью плодного пузыря. Восходящая инфекция с 14-16 нед беременности может непосредственно проникнуть к плоду из влагалища и из шейного канала. При этом распространителем и источником инфекции могут быть сперматозоиды.

С этого срока беременности внутренний зев шеечного канала матки соприкасается с амнионом плода. Со II-III триместров беременности, когда внутренний зев шейки матки постепенно приоткрывается, а также при угрозе преждевременного прерывания беременности или при ИЦН возникает реальная угроза проникновения инфекции через плодные оболочки в околоплодные воды (трансмембранное обсеменение околоплодных вод). Околоплодные воды обладают слабым защитным действием. Они только задерживают рост микроорганизмов (но не вирусов) и могут явиться средой накопления инфекционных возбудителей. Плод заглатывает инфицированные околоплодные воды или даже аспирирует их, что приводит к заболеванию, задержке роста и внутриутробным порокам развития, хронической гипоксии, а в тяжелых случаях - к смерти.

При восходящей инфекции и массивном обсеменении последовательно возникают мембранит, хориоамнионит, фуникулит, инфицирование плода. Симптомом экссудативного мембранита является многоводие, которое отражает наличие воспалительной реакции в амнионе плода.

Таким образом, непосредственными источниками восходящей инфекции служат инфекционные агенты во влагалище, в шеечном канале матки, воспалительные процессы в нижних половых путях (кольпит, цервицит), а также сперматозоиды, несущие инфекцию от сексуального партнера. Способствующими условиями для распространения инфекта являются сексуальная активность во время беременности (незащищенный секс), ИЦН, снижение местного иммунитета и общей иммунологической толерантности (прием глюкокортикостероидов, наличие длительной персистирующей инфекции, анемия, плохое питание).

Нисходящий путь внутриутробного инфицирования. Нисходящий путь проникновения инфекции от матери к плоду происходит при наличии

воспалительного очага в брюшной полости (хронический аппендицит, холецистит) или в придатках матки (аднексит, сактосальпинкс, абсцесс яичника). Через маточные трубы бактерии проникают в полость матки, вызывая тотальное воспаление тканей матери, плаценты и плода.

Гематогенный путь внутриутробного инфицирования. Абсолютным условием этого пути распространения инфекции является наличие в крови материнского организма большого количества инфекционных возбудителей (бактериемия, вирусемия, паразитемия).

Последовательно возникает воспаление тканей матки и децидуит, вовлечение сосудов системы микроциркуляции (интервиллизит), далее воспаление от плодных оболочек (децидуит, мембранит) и генерализация инфекции у плода (сепсис, менингит).

Гематогенные воспалительные реакции отличаются пролиферативными процессами, которые сопровождаются воспалением стромы ворсин хориона и самой плаценты (плацентит).

Таким образом, инфекция проникает от матери к плоду через сосуды и кровь, вызывая самые тяжелые, генерализованные формы поражения плода, которые чаще всего несовместимы с жизнью или вызывают тяжелейшие заболевания, при которых ребенок становится инвалидом с детства (менингит, энцефалит,

Особенности инфекционного процесса во время беременности следующие.

- Преобладание микробных ассоциаций. Чаще всего это сочетанные бактериально-вирусные инфекции и очень редко - моноинфекционный процесс.
- Бессимптомное или малосимптомное течение инфекции у матери.
- Сочетание вагинальной и уретральной инфекции, которые объединяют и трактуют как урогенитальную.

- Частое развитие инфекции на фоне бактериального вагиноза.
- Непредсказуемость исхода для плода, новорожденного и для матери: рождение практически здорового ребенка, наличие у новорожденного тяжелых пороков развития, преждевременное прерывание беременности, признаки незрелости плода, различные внутриутробные заболевания и повреждения.

• **Особенности развития инфекционного процесса у плода**

Напомним, что I триместр беременности - это период эмбриогенеза и плацентации. В свою очередь в нем выделяют первые 3 нед - бластогенез, 4-8 нед - эмбриогенез и 9-12 нед - ранний фетальный период развития.

Проникновение бактериальной инфекции через внутренний зев вызывает либо острое воспаление матки (эндомиометрит), повышение тонуса миометрия и самопроизвольный выкидыш, либо не повреждает плодное яйцо, эмбрион и «ранний плод». Дело в том, что до 14 нед срока гестации у плода отсутствуют структуры взаимодействия с инфекционным агентом. Плод не реагирует на инфекционные антигены, так как у него отсутствуют иммунокомпетентные клетки, иммуноглобулины, реакции преципитации, агглютинации и комплементзависимого лизиса микробных тел. И хотя лимфоциты появляются у плода рано - к концу эмбриогенеза (8-9 нед гестации), они не взаимодействуют с бактериальной инфекцией. Их задача в этом периоде развития - уничтожить лимфоциты матери, которые проникли к эмбриону, а также чужеродные клетки отцовского гаплотипа. Так, известно, что возбудитель сифилиса (*Treponema pallidum*) может проникнуть к плоду и вызвать его заражение только начиная со II триместра беременности.

Исключение составляют вирусы. Они довольно легко проникают через все барьеры к плодному яйцу, эмбриону, плоду и внедряются первоначально в цитоплазму, а далее в геном ядра клетки. В зависимости

от срока развития плода, массивности обсеменения они вызывают либо губительный эффект (неразвивающаяся беременность), либо тератогенное и эмбриотоксическое повреждение плода.

С началом плодового периода (9-12 нед беременности) появляются первые органы защиты от инфекции:

- вилочковая железа, продуцирующая Т- и В-лимфоциты;
- очаги кроветворения в печени и почках.

Но они еще не способны взаимодействовать с инфекцией. Ведущую роль в защите и сохранении беременности играют барьерные механизмы: слизистые оболочки половых путей и их секреторная деятельность, сомкнутый маточный зев, слизистая пробка в шейке матки, местный иммунитет материнского организма, а также интерфероны и продукция иммуноглобулинов класса G.

Ведущую роль в проникновении инфекции в полость матки играет восходящий путь инфицирования. Когда имеет место накопление бактерий (колонизация), они преодолевают защитные барьеры путем прилипания к клеткам слизистой оболочки влагалища и мочеиспускательного канала. Реснички бактерий и адгезивные молекулы взаимодействуют с рецепторами уроэпителиальных клеток, размножаются и проникают глубоко в ткани влагалища, мочеиспускательного и шеечного каналов. При этом многие виды бактерий и грибов продуцируют протеолитические ферменты (гиалуронидаза, протеаза), растворяющие межклеточные соединения. Образуются пути проникновения инфекта вверх в полость матки.

Наибольшую опасность в ранние сроки беременности представляют вирусы и токсоплазмы. Большую роль в развитии воспалительной реакции во время беременности играют цитокины.

В ответ на проникновение инфекционного агента, действие микробных токсинов повышается продукция интерлейкинов (ИЛ-1).

Интерлейкин-1 является эндогенным пирогеном, который связывается с соответствующими рецепторами на Т-лимфоцитах и макрофагах. Последние воздействуют на термосенсорные центры переднего гипоталамуса и стимулируют образование простагландинов (ПГЕ₂). Сходное действие оказывает и другой цитокин - фактор некроза опухоли (ФНО).

Цитокины активизируют клетки воспалительного ответа, повышают температуру тела, усиливают ток крови и кровоснабжение плодного яйца, способствуют ликвидации инфектов.

В процесс борьбы с инфекцией вовлекаются многие защитные системы материнского организма, которые приводят к экспрессии факторов роста, повышению или снижению процессов апоптоза и пролиферации. Последние имеют огромное значение в сохранении числа клеток, запрограммированных в геноме данного вида.

Смерть эмбриона, плода, внутриутробные пороки развития при инфицировании во время беременности обусловлены избыточной или недостаточной экспрессией факторов роста. Они либо стимулируют либо тормозят рост клеток (пролиферацию), нарушают миграцию и дифференцировку (приобретение специализированного фенотипа) клеток.

Внутриклеточные факторы роста устойчивы к разрушению, но инфекционные агенты могут непосредственно влиять на генетический аппарат клетки.

Некоторые анаэробные бактерии (*Clostridium perfringens*) способны разрушать клеточные мембраны, другие - активизируют перекисное окисление липидов, третьи - нарушают гомеостаз ионов. Все они оказывают многостороннее действие: повреждает клеточные мембраны, разрушают плазмолемму и белки цитоскелета, истощают запасы АТФ и эндонуклеаз.

Высокоэнергетические фосфаты в форме АТФ необходимы для многих процессов синтеза и расщепления, происходящих в клетке. Все это в конечном этапе приводит либо к некрозу, либо к апоптозу.

Некоторые бактериальные токсины, вирусные белки, компоненты комплемента, так называемые перфорины (вещество из лизированных лимфоцитов), оказывают прямое губительное действие на плазматическую мембрану клеток эмбриона и плода.

Воздействовать на эти процессы (при современном уровне развития науки) не представляется возможным. Поэтому основным направлением в профилактике инфицирования плода в I триместре беременности остается лечение, проводимое до наступления беременности.

Лечебно-профилактические мероприятия в I триместре беременности должны быть направлены на нормализацию микробиоценоза половых путей. Многие лекарственные препараты, в том числе антибиотики, могут оказать повреждающее влияние на эмбрион и плод в период его раннего роста и развития.

- **Инфицирование плода в I триместре беременности**

Клинические и ультразвуковые признаки внутриутробного инфицирования в I триместре беременности следующие.

- Клинико-anamнестическое обследование для выявления урогенитальных заболеваний: кольпит, цистит, уретрит, цервицит, пиелонефрит и др.
- Мазок-соскоб из влагалища, шеечного и мочеиспускательного каналов с последующей микроскопией.
- Использование методов прямой флюоресценции для выявления антигенов и антител и полимеразной цепной реакции (ПЦР) для выявления участков генома микроорганизмов.

- Определение иммуноглобулинов, свидетельствующих либо об остром инфекционном воспалении (IgM), либо о хроническом инфекционном процессе (IgG).

Клинические симптомы угрозы самопроизвольного выкидыша - боли внизу живота, повышение тонуса матки, слизисто-кровянистые выделения из половых путей.

При УЗИ - признаки локального тонуса миометрия и/или локальной отслойки хориона. Изменение округлой или овальной формы плодного яйца (деформация); отсутствие сердцебиения у эмбриона или отсутствие самого эмбриона («пустое» плодное яйцо).

Таким образом, особенности инфекционного процесса и внутриутробного инфицирования плода в I триместре беременности заключаются в следующем.

- Наличие острой или хронической персистирующей инфекции у беременной женщины является фактором риска инфицирования плодного яйца, эмбриона и плода в раннем периоде его развития.
- Наличие инфицирования в I триместре беременности приводит либо к самопроизвольному выкидышу (неразвивающаяся беременность), либо к эмбриотоксическому и тератогенному повреждению плода.
- Симптомами проникновения инфекции в полость матки являются признаки эндомиометрита, частичной отслойки хориона и угрозы выкидыша.
- Инфекционный агент проникает в матку, но далеко не всегда повреждает плодное яйцо, эмбрион и плод.
- Основными механизмами защиты от инфекции со стороны материнского организма являются слизистые оболочки

влагалища и шейки матки, а также секреторная деятельность эпителиальных тканей половых путей.

○ У плода в I триместре беременности отсутствуют механизмы взаимодействия с инфекционными агентами, поэтому инфицирование происходит редко.

• Инфицирование плода во II триместре беременности

Во II триместре беременности (12-14 нед и позже) инфекция чаще всего проникает к плоду восходящим путем через амнион. Характерным признаком воспаления амниона является многоводие.

Гематогенные инфекции возникают редко в связи с тем, что в эти сроки беременности в плаценте увеличивается толщина хориального синцития и клеток Лангханса, препятствующих трансплацентарной проницаемости. Особенностью воспалительной реакции во II триместре беременности является пролиферация, ограничивающая распространение инфекционного процесса в тканях плаценты.

У плода усложняются механизмы защиты от инфекции. К 16-й неделе происходит морфо-функциональное становление иммунной системы плода. Синтезируются антитела (IgG, IgM, IgA, IgF) в клетках печени, селезенке, вилочковой железе, лимфатических узлах.

Иммуноглобулины материнского происхождения проникают через плаценту к плоду. При возникновении острой инфекции плод синтезирует IgM, а плацента выделяет адсорбирующие молекулы, которые фиксируют бактерии, простейшие и частично некоторые вирусы, не давая им проникать в околоплодные воды.

Кроме того, плацента синтезирует лизоцим, интерферон, цитокины. С 16-й недели гестации в печень плода продуцируется комплемент C2, C4.

С 20-й недели гестации у плода функционирует свой собственный клеточный и гуморальный иммунитет. В ответ на воздействие

инфекционного агента развивается воспалительная пролиферативная реакция, ограничивающая дальнейшее проникновение инфекции.

До 20 нед внутриутробное инфицирование чаще всего приводит к генерализованному распространению инфекции и смерти плода.

Чем раньше инфицирован плод, тем его прогноз более неблагоприятен.

В подавляющем большинстве случаев возбудители инфекции проникают в плаценту, иногда даже вызывают воспалительную реакцию (плацентит), но далее к плоду не проходят, что свидетельствует о сильной защитной функции плаценты.

Снижение иммунологической защиты и/или отсутствие неспецифической резистентности к инфекции в материнском организме (стресс, переохлаждение, ОРВИ) могут вызвать генерализацию воспалительного процесса в плаценте (плацентит, децидуит) и внутриутробное инфицирование плода.

Признаками ВУИ плода являются:

- ЗВУР;
- многоводие;
- увеличение размеров живота (увеличение печени);
- локальные признаки повреждения отдельных органов (кисты, кальцификаты).
- Ультразвуковые признаки воспаления плаценты:
- увеличение ее толщины;
- запоздалое созревание, не соответствующее гестационному сроку.

II триместр беременности является наиболее важным для диагностики больших и малых пороков развития у плода, которые часто обусловлены инфекцией.

Особо отрицательную роль для плода играет нейроинфекция. Внутриутробное инфекционное повреждение ЦНС во II и III триместрах определяет значительное число случаев умственной отсталости, задержки психомоторного развития и детской инвалидности. Инфекционное внутриутробное поражение ЦНС в эти сроки редко является причиной смерти плода или новорожденного, но способно существенно тормозить физическое и психомоторное развитие ребенка.

Нейроинфекция представлена тремя основными формами: энцефалит, воспаление оболочек (менингит), вентикулит, а также их комбинации.

Внутриутробное поражение инфекцией ЦНС плода сопровождается различными тяжелыми структурными нарушениями в формировании мозга (гидроцефалия, субэпендимальные кисты, кистозная дегенерация вещества мозга, или порэнцефалические кисты, аномалии развития коры большого мозга, микроцефалия). Наличие кальцификатов в тканях мозга однозначно свидетельствует о предшествующем инфекционном некрозе. Пренатальное выявление нейроинфекции возможно при использовании мультиплоскостной методики сканирования, которая по своим возможностям не уступает постнатальному ультразвуковому исследованию мозга. Общепринятые горизонтальные плоскости сканирования головки у плода не позволяют оценить или провести сравнение эхогенности различных частей мозговых структур.

С помощью УЗИ возможно выявление признаков вентикулита (деформация сосудистого сплетения, неоднородность или удвоение отражения от эпендимы желудочков). Повышение эхогенности, особенно локальное, в некоторых отделах полушарий большого мозга, в том числе перивентрикулярных, как правило, обусловлено энцефалитом.

Воспаление мозговых оболочек (менингит) не имеет четких эхографических признаков. Диагностика данного типа нейроинфекции при помощи ультразвука малоинформативна.

В последние годы появились сообщения о связи нейроинфекции с так называемой лентикюлостриатной васкулопатией.

Эхографическая картина такой васкулопатии характеризуется наличием линейных гиперэхогенных структур в области чечевицеобразного ядра, которые представляют собой скопление солей вдоль сосудистой стенки артерий, кровоснабжающих базальные узлы. В дальнейшем развиваются локальные повреждения отдельных областей мозга.

Ультразвуковая диагностика возможна не только вирусных, но и бактериальных нейроинфекции. Эти виды инфекций чаще проявляются у детей грудного возраста. Основным эхографическим признаком подобных вариантов нейроинфекции является выраженная гидроцефалия (чаще из-за стеноза водопровода мозга) в сочетании с выраженными изменениями в строении сосудистого сплетения и повышением эхогенности отражения от эпендимы. Наряду с этим могут наблюдаться очаги высокой эхогенности в веществе полушарий большого мозга любой локализации (как проявление энцефалита).

Таким образом, особенности развития инфекционного процесса и внутриутробного инфицирования плода во II триместре беременности следующие.

- Большой риск проникновения инфекционного агента восходящим путем от матери к плоду, минуя децидуальную оболочку матки, но повреждая амнион и хориальную оболочку плода.
- Частым признаком воспаления плодных оболочек является многоводие.

- При проникновении инфекции к плоду возникает генерализация заболевания и особо тяжелые повреждения структур мозга (менингит, энцефалит, гидроцефалия, кисты мозга).
- Обнаружение IgM в крови плода свидетельствует об инфицировании плода, так как иммуноглобулины этого класса материнского происхождения не проникают через плацентарный барьер.

• Инфицирование плода в III триместре беременности

Источником инфицирования для плода всегда является мать. У плода нет своей микрофлоры и его иммунокомпетентные клетки впервые сталкиваются с патогенной и условно-патогенной флорой, которая проникает различными путями из организма матери к клеткам фетальной зоны плаценты, оболочкам, в околоплодные воды.

Инфекционный агент контактирует только с механизмами защиты. В ответ на действие инфекционного агента у плода в позднем периоде внутриутробного развития возникают все признаки воспалительной реакции в сочетании с дистрофическими процессами. У инфицированного плода снижаются адаптационные и компенсаторные реакции в ответ на уменьшение маточно-плацентарного и плодово-плацентарного кровоснабжения.

В III триместре развития плод чаще всего инфицируется, заглатывая инфицированные околоплодные воды, или при непосредственном контакте с инфицированными тканями родовых путей в процессе прохождения по родовым путям матери.

Иммунная система плода способна в определенной степени ограничивать распространение инфекции путем развития пролиферативных и экссудативных процессов.

Чаще развиваются не генерализованные инфекционные реакции, а локальные (энцефалит, гепатит, пневмония).

Наличие дисэмбриогенетических стигм у новорожденного свидетельствует о длительно персистирующей в организме плода инфекции, которая проникла к нему в ранний фетальный период.

Влияние вирусов в III триместре чаще всего проявляется признаками незрелости плода при доношенном сроке беременности.

III триместр беременности характеризуется большей устойчивостью плода к инфицированию. Количество IgG, синтезируемых материнским организмом и плацентой, повышается. Увеличивается синтез IgM плодового происхождения. Иммуноглобулины относятся к компонентам иммунитета, биологическая функция которого направлена на распознавание чужеродных антигенов, специфическое с ними взаимодействие и элиминацию. Кроме того, IgG являются регуляторами клеточных механизмов иммунного ответа. Увеличение количества иммуноглобулинов, несомненно, повышает защитный характер иммунной системы.

Инфекция, проникнув в матку, плаценту, оболочки, способна ускользнуть от иммунного материнского организма. Инфекционные агенты могут подавлять продукцию интерферона и цитокинов, усиливать молекулярную мимикрию. Длительно персистирующая в организме человека инфекция приспосабливается к механизмам иммунной защиты матери. Антигены инфекта могут изменять строение своих рецепторов, приближая их к материнским.

Наибольший риск проникновения инфекции через плаценту имеет место с 32-34-й недели беременности, когда повышается проницаемость плаценты.

Особенно опасна вирусная инфекция, проникающая в головной мозг плода, или штаммы вирусов, обуславливающих нейроинфекцию. Поражая мозг, нейроинфекция вызывает энцефалит, вентрикулит, что впоследствии

у ребенка вызывает задержку психомоторного развития, умственную отсталость, смерть.

При ультразвуковой диагностике можно выявить гидроцефалию, деформацию сосудистого сплетения, наличие участков высокой эхогенности в веществе мозга полушарий большого мозга или конгломерат мелких кист в области таламуса.

В начале развития инфекционного процесса в зоне повреждения герминативного матрикса (располагается в зоне субэпендимального слоя) возникает участок некроза, который подвергается в течение 3-4 нед трансформации в кистозную полость.

Предполагают, что время повреждения матрикса наиболее часто происходит в конце II - начале III триместра беременности (26-28 нед).

Герминативный матрикс в эти сроки повреждается на стадии пролиферации клеток, которая обеспечивает формирование серого вещества и глии. Возникают пороки развития головного мозга. До 20 нед гестации герминативный матрикс обладает определенной резистентностью к действию инфекционного агента.

1.3. Современные методы лечения и пути профилактики внутриутробного инфицирования

Внутриутробные инфекции (ВУИ) (синоним: врожденные инфекции) — группа инфекционно-воспалительных заболеваний плода и детей раннего возраста, которые вызываются различными возбудителями, но характеризуются сходными эпидемиологическими параметрами и нередко имеют однотипные клинические проявления. Врожденные инфекции развиваются в результате внутриутробного (анте- и/или интранатального) инфицирования плода. При этом в подавляющем большинстве случаев источником инфекции для плода является мать. Однако использование инвазивных методов наблюдения за женщинами в период беременности

(амниоцентез, пунктирование сосудов пуповины и др.) и внутриматочное введение (через сосуды пуповины) препаратов крови плоду (эритроцитарная масса, плазма, иммуноглобулины) могут привести к ятрогенному инфицированию плода. Истинная частота врожденных инфекций до настоящего времени не установлена, но, по данным ряда авторов, распространенность данной патологии в человеческой популяции может достигать 10%. ВУИ относятся к тяжелым заболеваниям и во многом определяют уровень младенческой смертности. При этом актуальность проблемы ВУИ обусловлена не только существенными пери- и постнатальными потерями, но и тем, что у детей, перенесших тяжелые формы врожденной инфекции, очень часто развиваются серьезные нарушения здоровья, нередко приводящие к инвалидизации и снижению качества жизни в целом. Принимая во внимание широкое распространение и серьезность прогноза, можно сделать вывод, что разработка высокоточных методов ранней диагностики, эффективного лечения и действенной профилактики врожденных инфекций является одной из первоочередных задач современной педиатрии [1, 2, 8, 10–14, 18].

Эпидемиология, этиология, патогенез. Основным источником инфекции при ВУИ, как уже было отмечено, является мать ребенка, от которой возбудитель в ante- и/или интранатальный период проникает в организм плода (вертикальный механизм передачи). При этом вертикальная передача инфекции может быть осуществлена восходящим, трансплацентарным и трансовариальным путями в антенатальный период, а также контактным и аспирационным непосредственно во время родов [1, 10, 18]. Антенатальное инфицирование в большей степени характерно для агентов вирусной природы (вирусы цитомегалии (ЦМВ), краснухи, Коксаки и др.) и внутриклеточных возбудителей (токсоплазма, реже — представители семейства микоплазм). Интранатальная контаминация более характерна для агентов бактериальной природы. При этом спектр

потенциальных возбудителей индивидуален и зависит от особенностей микробного пейзажа слизистых родовых путей матери. Наиболее часто в этот период плод инфицируется такими микроорганизмами, как стрептококки (группы В), энтеробактерии, а также вирусы простого герпеса (ВПГ) типов 1 и 2, микоплазмы, уреаплазмы, хламидии и др. [1, 10, 11, 18]. До недавнего времени считалось, что наиболее частыми возбудителями ВУИ являются вирусы ЦМВ, ВПГ типов 1 и 2 и токсоплазмы (*Toxoplasma gondii*). Однако результаты исследований, проведенных в последнее десятилетие, во многом изменили наши представления как об этиологической структуре ВУИ, так и о частоте внутриутробного инфицирования в целом. Так, показано, что распространенность внутриутробного инфицирования среди новорожденных детей значительно выше, чем считалось ранее, и в ряде случаев может превышать 10%. При этом установлено, что этиология внутриутробного инфицирования представлена более широким спектром микроорганизмов, среди которых, кроме традиционных возбудителей, определенную роль играют энтеровирусы, хламидии (*Chlamydia trachomatis*), некоторые представители семейства *Mycoplasmatacae* (*Ureaplasma urealyticum*, *Mycoplasma hominis*), а также вирусы гриппа и целый ряд других инфекционных агентов. Результаты наших собственных исследований свидетельствуют о высоком уровне внутриутробного инфицирования (22,6%). При этом наиболее часто мы отмечаем внутриутробную трансмиссию *Ureaplasma urealyticum*, в то время как вертикальное инфицирование ЦМВ выявляли лишь в единичных случаях [3, 5]. Кроме того, в последние годы нами, независимо от С. В. Hall и соавторов (2004), показана возможность внутриутробного инфицирования герпес-вирусами типа 4 (*Human Herpes Virus IV (Epstein-Barr virus)*) и типа 6 (*Human Herpes Virus VI*) [3, 5, 17].

Следует особо отметить, что потенциальная угроза внутриутробной трансмиссии инфекционных агентов от матери к ее будущему ребенку существенно возрастает в тех случаях, когда женщина имеет отягощенный соматический, акушерско-гинекологический и инфекционный анамнез. При этом факторами риска внутриутробного инфицирования являются: воспалительные заболевания урогенитального тракта у матери, неблагоприятное течение беременности (тяжелые гестозы, угроза прерывания, патологическое состояние маточно-плацентарного барьера, инфекционные заболевания).

Однако внутриутробное инфицирование не всегда приводит к развитию манифестных форм заболевания и во многом зависит от особенностей состояния плода и новорожденного. Так, риск реализации врожденной инфекции значительно возрастает [1, 3, 5, 8, 10, 18]:

- при недоношенности;
- задержке пренатального развития;
- перинатальном поражении ЦНС;
- патологическом течении интра- и/или раннего неонатального периода.

Помимо этого, прогноз внутриутробной трансмиссии зависит от срока гестации, в котором произошло инфицирование, особенностей возбудителя (патогенных и иммуногенных его свойств), типа материнской инфекции (первичная или вторичная), функционального состояния иммунной системы матери, целостности маточно-плацентарного барьера и др.

Характер повреждений эмбриона и плода, степень выраженности воспалительных изменений, а также особенности клинической симптоматики при врожденных инфекциях зависят от целого ряда факторов: свойств возбудителя, массивности инфицирования, зрелости плода, состояния его защитных систем, особенностей иммунитета матери и

др. При этом определяющими факторами считают срок гестационного периода, в котором произошло инфицирование, и характер инфекционного процесса у матери (первичная инфекция или реактивация латентной инфекции). Инфекция называется первичной в том случае, если организм инфицируется данным возбудителем впервые, т. е. развитие инфекционного процесса происходит у ранее серонегативного пациента. Если же инфекционный процесс развивается в результате активизации возбудителя, находившегося до этого в организме в латентном состоянии (реактивация), или из-за повторного инфицирования (реинфекция), то такую инфекцию классифицируют как вторичную.

Установлено, что наиболее часто инфицирование плода и развитие тяжелых вариантов ВУИ отмечаются в тех случаях, когда во время беременности женщина переносит первичную инфекцию.

В тех случаях, когда инфицирование происходит в эмбриональный период, чаще отмечаются самопроизвольные выкидыши или возникают тяжелые, несовместимые с жизнью пороки развития. Проникновение возбудителя в организм плода в ранний фетальный период может приводить к развитию инфекционно-воспалительного процесса, характеризующегося преобладанием альтеративного компонента с формированием в поврежденных органах фиброзно-склеротических деформаций. Инфицирование плода в поздний фетальный период может сопровождаться воспалительным повреждением как отдельных органов и систем (гепатит, кардит, менингит или менингоэнцефалит, хориоретинит, поражение кроветворных органов с развитием тромбоцитопении, анемии и др.), так и генерализованным поражением. В целом при антенатальном инфицировании клинические симптомы заболевания, как правило, проявляются уже при рождении.

В то же время при интранатальном заражении сроки реализации инфекционно-воспалительного процесса могут существенно отодвигаться,

в результате чего клиническая манифестация ВУИ может дебютировать не только в первые недели жизни, но даже и в постнеонатальный период [1, 10, 18].

Классификация и клинические проявления. Учитывая тот факт, что эффективное лечение инфекций, в том числе и внутриутробных, возможно только при адекватной этиотропной терапии, на практике наиболее приемлемой следует считать классификацию, построенную по этиологическому принципу. Данный подход нашел отражение в «Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем» 10-го пересмотра (МКБ-10), рекомендованной ВОЗ и утвержденной Минздравом России (1994). В соответствии с МКБ-10, врожденные инфекции представлены в классе XVI «Отдельные состояния, возникающие в перинатальном периоде» в блоках P35–P39 «Инфекционные болезни, специфичные для перинатального периода». При этом в таких рубриках, как P36 (Бактериальный сепсис новорожденного), P38 (Омфалит новорожденного с небольшим кровотечением или без него), P39 (Другие инфекционные болезни, специфичные для перинатального периода), среди представленных нозологических форм врожденные варианты инфекции выделяют в тех случаях, если заболевание манифестирует в течение первых 3 суток жизни. Следует обратить также внимание на наличие разделов, указывающих на возможность постановки диагноза неуточненной вирусной, бактериальной и паразитарной ВУИ.

Заключение к 1-главе.

В целом, обзор литературных данных показывает, что иммунная система, которая понижается даже при физиологической беременности может выступить в роли маркера при ВУИ, дает сведения о состоянии плода и ФПК, что немаловажно в наших исследованиях. Универсальность нарушения иммунного статуса ограничивает его диагностическую

значимость как скрининг-теста, но не умаляет его значения как дополнительного критерия диагностики и оценки эффективности проводимой патогенетической терапии.

Использование иммунокорректирующей терапии с применением Вобэнзима способствует профилактике перинатальных патологий и ВУИ в акушерской практике.

Глава 2 МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В соответствии с поставленными задачами, нами было проведено обследование 30 беременных. В основную группу вошли 20 беременных с различными инфекционно-воспалительными заболеваниями, группу сравнения составили 10 женщин с теми же параметрами.

Критериями для включения пациенток являлись: одноплодная беременность, инфекционно-воспалительные заболевания мочевых путей (острый или хронический пиелонефрит, цистит, бессимптомная бактериурия), нарушения микробиоценоза влагалища (кандидоз, бактериальный вагиноз, хламидийная, уреа-микоплазменная инфекции генитального тракта), острые респираторно-вирусные заболевания и/или обострение цитомегаловирусной (ЦМВ) или герпетической инфекции (ВПГ), а также наличие воспалительных заболеваний органов малого таза в анамнезе (хронический эндометрит, хронический сальпингоофорит).

Для сравнения клинических данных был изучен фетоплацентарный комплекс у 20 женщин с РП и вирусной инфекцией, которая составила основную группу, получавших Вобэнзим, Протефлазид, Виферон №2.

Группу сравнения (контрольная II-группа) составили 10 женщин с инфекционной патологией, получивших традиционную терапию. Группы были сопоставимы по возрасту, числу беременностей и родов в анамнезе.

Вобензим (Wobenzym).

Состав: Одна таблетка содержит

активные вещества: панкреатин 345 прот. Евр. Фарм.-ЕД, папаин 90 F.I.P. –ЕД, рутозид 3 H₂O 50,00 мг, бромелаин 225 F.I.P.-ЕД, трипсин 360 F.I.P.-ЕД, липаза 34 F.I.P.-ЕД, амилаза 50 F.I.P.-ЕД, химотрипсин 300 F.I.P.ЕД.

вспомогательная вещества: лактоза, крахмал кукурузный, магния стеарат, стеариновая кислота, вода очищенная, кремная диоксид коллоидный, тальк.

Фармакологические свойства

Фармокаинетика

Вобензим представляет собой комбинацию натуральных энзимов растительного и животного происхождения. Поступая в организм, энзимы всасываются в тонком кишечнике путем резорбции интактных молекул и, связываясь транспортными белками крови, попадают в кровоток. В дальнейшем энзимы, мигрируя по сосудистому руслу и накапливаясь в зоне патологического процесса, оказывают иммуномодулирующее, противовоспалительное, фибринолитическое, противоотечное, антиагрегантное и незначительное анальгезирующее действие.

Фармодинамика

Вобензим оказывает противовоспалительное действие, ограничивает патологическое проявление аутоиммунных и иммунокомплексных процессов и положительно влияет по показателям иммунологической реактивности организма. Осуществляет стимуляцию и коррекцию уровня функциональной активности моноцитов-макрофагов, естественных киллерных клеток, стимулирует противоопухолевый иммунитет цитотоксические Т-лимфоциты, фагоцитарную активность клеток. Под воздействием Вобензима снижается количество циркулирующих иммунных комплексов и происходит ведение мембранных депозитов иммунных комплексов из тканей. Повышает элиминацию белкового детрита и депозитов фибрина в зоне воспаления, ускоряет лизис токсических продуктов обмена веществ и некротизированных тканей. Улучшает рассасывание гематомы и отеков, нормализует проницаемость стенок сосудов.

Виферон

МНН: интерферон альфа-2b

Состав: 1 суппозиторий ВИФЕРОН 500000 МЕ содержит активное вещество: интерферон альфа-2b человеческий рекомбинантный 500000

МЕ, вспомогательные вещества: альфа- токоферола ацетат 0,055 г, аскорбиновую кислоту 0,0081 г, натрия аскорбат 0,0162 г, динатрия эдетат дигидрат 0,0001г, полисорбат-800,0001 г, основу масло какао и жир кондитерский до 1г.

Фармокологические свойства:

Интерферон альфа-2b человеческий рекомбинантный обладает иммуномодулирующими, противовирусными, антипролиферативными свойствами. Иммуномодулирующими свойствами интерферона, такие как усиление фагоцитарной активности макрофагов, увеличение специфической цитотоксичности лимфоцитов к клеткам-мишеням обуславливают его опосредованную антибактериальную активность. В присутствии аскорбиновой кислоты и альфа токоферола ацетата возрастает специфическая противовирусная активность интерферона, усиливается его иммуномодулирующее действие, что позволяет повысить эффективность собственного иммунного ответа организма на патогенные микроорганизмы. При применении препарата повышается уровень секреторных иммуноглобулинов класса А, нормализуется уровень иммуноглобулина Е, происходит восстановление функционирования эндогенной системы интерферона. Аскорбиновая кислота и альфа-токоферола ацетат, являясь высокоактивными антиоксидантами, обладают противовоспалительным, мембраностабилизирующим, а также регенерирующими свойствами. Установлено, что при применении Виферона отсутствуют побочные эффекты, возникающий при парентеральном введении препаратов интерферона. Применение препарата позволяет снизить терапевтические дозы антибактериальных и гормональных лекарственных средств, а так же уменьшить токсические эффекты указанной терапии. Масло какао содержит фосфолипиды, которые позволяют не использовать в производстве синтетические

токсичные эмульгаторы, а присутствие полиненасыщенных жирных кислот облегчает введение и растворение препарата.

Протефлазид (proteflazidum)

Состав: 1мл препарата содержит жидкий экстракт (1:1), полученный из смеси травы Щучки дернистой (Herba Deschampsia caespitosa L) и трава Вейника неземного(Herba Calamagrostis epigeios L) ,содержащий не менее 0,32 мг флавоноидов в перерасчете на рутин и не менее в перерасчете 0,3 мг суммы карбоновых кислот в перерасчете на яблочную кислоту. Вспомогательные вещества: этанол 96%.

Фармакологическое свойство: фармакодинамика. Флавоноидные гликозиды, содержащиеся в диких злаках Deschampsia caespitosa L и Calamagrostis epigeios L, угнетают вирусоспецифические ферменты ДНК-полимеразу, тимидинкиназу и обратную транскриптазу в вирусинфицированных клетках. Это приводит к снижению или полному блокированию репликации вирусов. Действия препарата на вирусы гриппа штаммов А,В состоит в ингибировании нейраминидазной активности, индукции синтеза эндогенного интерферона, ингибировании синтеза РНК вируса. Одновременно Протефлазид вызывает увеличение продукции эндогенных альфа и гамма интерферонов до физиологически активного уровня, что повышает неспецифическую резистентность организма к вирусной и бактериальной инфекции. Клиническими исследованиями установлено, что при условии длительного ежедневного приема препарата не происходит рефрактерности иммунной системы: не наблюдается угнетение активности альфа и гамма интерферонов, благодаря чему нормализуется иммунный статус человека.

Исследования проводились на базе ЦНИЛ и во 2-родильном комплексе г. Андижана совместно с кафедрой акушерства и гинекологии 6-7 курсов.

Инфекционный генез устанавливался на основании развития этих осложнений в течение 2- 4 недель после клинических и/или лабораторных проявлений острой или обострения хронической инфекции у матери. К ним относились: обострения хронических инфекционно-воспалительных заболеваний мочевых органов, респираторно-вирусных заболеваний, ЦМВ и/или ВИГ (появление иммуноглобулинов класса М к ЦМВ и/или ВПГ в сыворотке матери), часто сочетающиеся с выраженными проявлениями вагинальной инфекции.

Ведение беременности, родов, послеродового, а так же раннего неонатального периодов проводилось в отделениях 2-городского родильного комплекса г. Андижан.

В работе использованы высокоинформативные методы исследования, с применением реактивов и аппаратуры ведущих фирм производителей лабораторного оборудования.

Общеклинические методы исследования

Клиническое обследование пациенток начинали со сбора анамнестических данных. Внимание уделяли экстрагенитальным и инфекционным заболеваниям, которые могут оказать неблагоприятное влияние на течение и исход беременности. Проводили тщательный анализ гинекологических заболеваний, в том числе воспалительной этиологии. Обращали внимание на социальные и жилищные условия. При изучении гинекологического анамнеза пациенток отмечали время появления менархе, продолжительность и регулярность менструального цикла, характер менструаций. Анализировали количество и исход предшествующих беременностей (самопроизвольные выкидыши, неразвивающиеся беременности, перинатальные потери и т.д.).

Объективное обследование включало общий осмотр, при котором оценивали состояние сердечно-сосудистой, дыхательной, нервной, пищеварительной и мочевыделительной систем.

При наружном акушерском исследовании обращали внимание на положение, предлежание, позицию плода, характер его двигательной активности, частоту сердечных сокращений плода, тонус матки, степень напряжения ее стенок, соответствие размеров матки сроку гестации. Вычисляли предположительную массу плода.

При гинекологическом осмотре обращали внимание на наличие высыпаний на кожных покровах и слизистых половых губ, промежности, влагалища, на характер выделений, патологию шейки матки.

Отмечали характер течения настоящей беременности. Изучали особенности родоразрешения обследуемых пациенток, продолжительность родов, длительность безводного промежутка, величину кровопотери, характеристику и показания к оперативным вмешательствам, отмечали осложнения родового акта.

Проводили анализ течения послеродового периода. Обращали внимание на количество проведенных в стационаре койко-дней.

При обследовании новорожденных отмечали пол, массу тела, длину, наличие обвитая пуповиной, оценивали их состояние после рождения по шкале Apgar. Сумма баллов 8-10 рассматривалась как норма, 6-7 как легкая асфиксия, 4-5 как среднетяжелая и 0-3 как тяжелая асфиксия.

Контроль за ранним неонатальным периодом осуществлялся неонатологами.

В качестве проявлений постгипоксических нарушений у ребенка выступали: низкая оценка по шкале Apgar при рождении, признаки церебральной возбудимости или депрессии, дискинезия желудочно-кишечного тракта и желудочные кровотечения в 1-2 сутки жизни.

Лабораторные методы исследования

Всем женщинам проводилось стандартное исследование крови, включающее клинический и биохимический ее анализ, определяли

групповую и резус-принадлежность, состояние свертывающей системы крови. У пациенток были исключены ВИЧ-инфекция, сифилис, гонорея.

Для исследования органов мочевого тракта использовался общий анализ мочи. При наличии воспалительных заболеваний органов мочевыделительной системы в план обследования дополнительно включали: анализ мочи по Нечипоренко, ультразвуковое исследование почек, бактериологический посев мочи с последующей идентификацией возбудителя и определения чувствительности микроорганизмов к антибактериальным препаратам.

Всем пациенткам проводили анализ влагалищных выделений по степени чистоты. У беременных с высоким инфекционным риском производили посев отделяемого из цервикального капала и заднего свода влагалища с последующим микробиологическим анализом. Методом полимеразной цепной реакции исследовали содержимое половых путей для обнаружения хламидий, уреаплазм, микоплазм.

Для определения наличия и клинического варианта течения вирусной инфекции у женщин исследуемых групп было использовано выявление ДНК вирусов в клетках цервикального канала методом полимеразной цепной реакции и определение в периферической крови методом иммуноферментного анализа специфических антител иммуноглобулинов G («анамнестических») и иммуноглобулинов M («острых») к ВПГ и ЦМВ.

Не менее одного раза в триместр, проводили ультразвуковое исследование плода. УЗИ выполняли при помощи аппаратов «Aloka SSD 680» (Япония), «Toshiba-38A» (Япония). Комплексное ультразвуковое исследование включало фетометрию, плацентографию, оценку количества околоплодных вод. Исследование проводилось в различные сроки беременности, а также при поступлении для родоразрешения и на 4-6 сутки послеродового периода для объективной оценки обратного развития

матки после родов, а также состояния швов на матке и передней брюшной стенке после операции кесарева сечения, если была произведена.

Специальные методы исследования

Оценка эффективности терапии проводилась путем исследований иммунного статуса беременных и УЗИ плода.

Статистические методы исследования

Все полученные результаты наблюдения и обследования вносились в специально разработанную тематическую карту. Анамнестические, клинические и лабораторные данные были подвергнуты тщательному анализу. Обработка полученных результатов производилась с использованием программы «Statistika 6.1» непараметрическими методами с расчетом относительных величин, критериев χ^2 Пирсона и χ^2 Пирсона с поправкой Йетса.

Глава III. КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ОБСЛЕДОВАННЫХ ЖЕНЩИН И НОВОРОЖДЕННЫХ

Анализ исходной клинической характеристики обследуемых женщин

В работе проведен тщательный анализ анамнестических данных пациенток обеих групп, включавший сопоставление основных факторов, оказывающих воздействие на течение беременности: возраст, социально-экономическое положение, экстрагенитальная и гинекологическая патология, длительность и особенности течения воспалительных заболеваний и т.д.

Возраст обследуемых женщин находился в пределах от 18 лет до 35 года (табл.3.1).

Таблица 3.1.

Распределение обследованных женщин по возрасту

Возраст (в годах)	Группы				Итого (n= 30)	
	Основная (n=20)		Сравнения (n=10)			
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
<20	4	2,6	1	0	5	2,2
21-25	9	31,8	5	20,0	14	30,2
26-30	4	25,9	1	40,0	5	31,8
31-35	3	27,9	3	20,0	6	26,8

Средний возраст пациенток основной группы составил $28,9 \pm 5,3$ лет, группы сравнения - $29,7 \pm 4,9$ лет. Полученные результаты позволяют говорить о сопоставимости женщин исследуемых групп по возрастному

цензу. Более половины (62%) обследованных пациенток находилось в возрасте 21-30 лет, что соответствует наиболее активному периоду репродуктивной функции женщины.

Все обследованные беременные проживали в одинаковых климатогеографических условиях - преимущественно в Андижанской области. Имели удовлетворительные жилищные и социальные условия.

При изучении соматической патологии (табл.2) у преобладающего большинства обследованных женщин (76,6% - основная группа, 68% - группа сравнения) выявлены детские инфекционные заболевания (корь, краснуха, скарлатина, ветряная оспа, инфекционный паротит, коклюш).

В обеих группах отмечена высокая частота носительства хронической вирусной инфекции (ВПГ и ЦМВ), составившая 63,6% и 60%, соответственно.

Острые респираторные заболевания в анамнезе встречались почти у половины (48,7%) пациенток основной группы, и только у четверти (28%) женщин группы сравнения.

Инфекционно-воспалительные заболевания мочевых путей отмечены у 31,2% пациенток основной группы, в группе сравнения их выявлено не было.

Хронические заболевания органов дыхания диагностировали у 26,6% женщин основной группы и 12% группы сравнения, несколько реже заболевания желудочно-кишечного тракта - у 25,9% и 12%, сердечно-сосудистой системы - у 17,5% и 16%, соответственно (табл.3.2).

В среднем, на 1 женщину группы высокого инфекционного риска приходилось $3,4 \pm 0,4$ различных заболеваний, тогда как в группе сравнения только $2,2 \pm 0,8$. Полученные результаты статистически достоверны ($p < 0,001$). Следует отметить, что инфекционная заболеваемость в основной группе также была достоверно выше и составила - $2,5 \pm 0,7$ в то время как в группе сравнения только $1,7 \pm 0,7$ ($p < 0,001$).

Таблица 3.2. Структура соматической патологии

Таблица 3.2.

Нозологические формы	Группы			
	Основная (n= 20)		Сравнения (n=10)	
	абс.	%	абс.	%
Детские инфекции (корь, паротит, ветряная оспа, коклюш, скарлатина,	8	76,6	7	68
Носительство ВПГ, ЦМВ	18	63,6	5	60
Острые респираторные заболевания	7	48,7*	7	28
Хронические заболевания мочевых органов (пиелонефрит, мочекаменная болезнь, цистит)	8	31,2	-	-
Хронические заболевания органов дыхания (бронхит, тонзиллит,	3	26,6	3	12
Заболевания желудочно-кишечного тракта (гастрит, язвенная болезнь, холецистит, колит)	4	25,9	3	12
Заболевания органа зрения (миопия различной степени тяжести)	0	0	0	0
Заболевания эндокринной системы (гипо-, гипертиреоз, гиперандрогения, ожирение)	2	20,6	2	8
Заболевания сердечно-сосудистой системы (вегето-сосудистая дистония, варикозная болезнь)	7	17,5	4	16
Вирусный гепатит (А, В, С)	0	6,5	1	4
Заболевания молочных желез	0	0	-	-
Средняя заболеваемость на 1 женщину	3,4±0,4****		2,2±0,8	

Средняя инфекционная заболеваемость на 1 женщину	2,5±0,7****	1,7±0,7
--	-------------	---------

Примечание: *- $p < 0,05$, **** - $p < 0,001$ (при сравнении между группами)

Таким образом, полученные результаты свидетельствуют, что более отягощенный соматический анамнез имели беременные группы высокого инфекционного риска. У них достоверно чаще отмечалась экстрагенитальная патология, в том числе инфекционного характера, которая составила 75,1% от общей заболеваемости.

Большинство пациенток (77,8%) до наступления данной беременности наблюдались и лечились по поводу гинекологических заболеваний.

Как видно из данных, приведенных, в структуре заболеваний у обследуемого контингента наиболее распространенной патологией являлось нарушение микроценоза влагалища. Достоверно чаще вагинальная инфекция встречалась у пациенток основной группы - 55,2% (группа сравнения - 12%) ($p < 0,05$). Гинекологическая заболеваемость в группе высокого инфекционного риска, в среднем, на 1 женщину составила $1-4 \pm 0,3$, что было достоверно ($p < 0,05$) выше, чем в группе сравнения, где она соответствовала - $0,5 \pm 0,05$.

При анализе детородной функции выявлено, что каждая третья (30,5%) пациентка являлась первобеременной. В среднем, в обеих группах на одну обследованную женщину приходилось по две беременности.

Следует отметить, что только в основной группе мы выявили женщин (16,9%), лечившихся по поводу бесплодия, у 22,7% пациенток в анамнезе имелись указания на хронический сальпингоофорит, у 5,8% — на хронический эндометрит. Синдром поликистозных яичников встречался в обеих группах — в 13% и 8% случаев, соответственно.

Гинекологическая заболеваемость в группе высокого инфекционного риска, в среднем, на 1 женщину составила $1-4\pm 0,3$, что было достоверно ($p < 0,05$) выше, чем в группе сравнения, где она соответствовала - $0,5\pm 0,05$. В диаграмма 3.1. представлены результаты о становлении и функционировании репродуктивной системы обследуемых женщин.

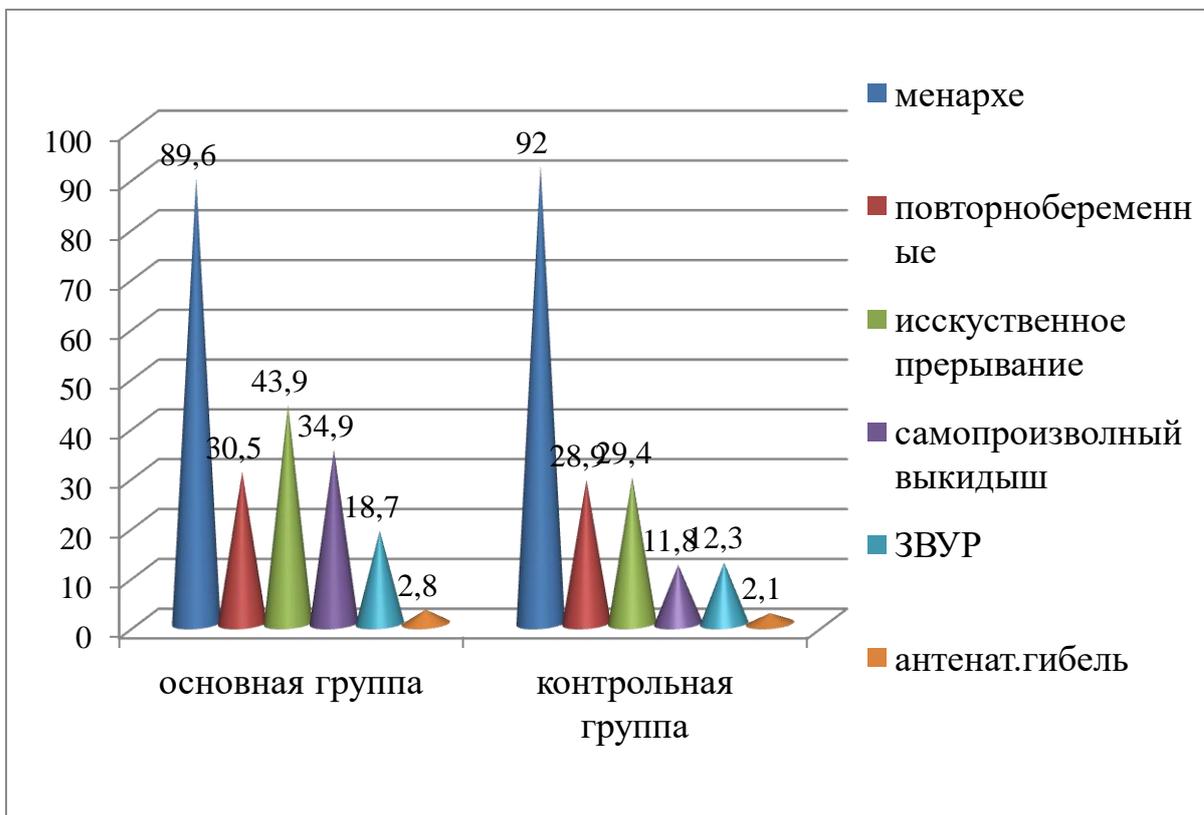


Диаграмма 3.1. Становление и функционирование репродуктивной системы обследуемых женщин

У подавляющего большинства пациенток (89,6% - основной и 92% - группы сравнения) менархе наступило своевременно в возрасте 11-14 лет. Средний возраст появления первой менструации в обеих группах был одинаковый и составил 13 ± 1 .

Менструальный цикл у 88,9% пациенток группы высокого инфекционного риска и 96,7% группы сравнения был регулярным. Средняя продолжительность менструального цикла в группах достоверно не отличалась и соответствовала 28 ± 2 дня.

При анализе детородной функции выявлено, что каждая третья (30,5%) пациентка являлась повторно беременной. В среднем, в обеих группах на одну обследованную женщину приходилось по две беременности.

Предыдущие беременности закончились искусственным прерыванием на ранних сроках у 43,9% женщин основной группы и в 1,5 раз реже в группе сравнения (29,4%). Также, более часто в группе высокого инфекционного риска беременность заканчивалась самопроизвольными выкидышами (34,9% - основная и 11,8% - группа сравнения) и преждевременными родами - 4,8%.

Анализ течения предыдущих беременностей показал, что в основной группе у 18,7% женщин диагностировали задержку развития плода, у 2,8% - антенатальную гибель.

В раннем послеродовом периоде у 9,3% родильниц группы высокого инфекционного риска развилось после родовое кровотечение, у 3,7% - эндометрит, у 1,9% - мастит, ручное отделение последа было произведено у 2,8% пациенток.

В группе здоровых женщин осложнений в послеродовом периоде не наблюдалось.

Таким образом, результаты проведенного исследования показывают, что в отличие от группы сравнения, для беременных с инфекционно-воспалительными заболеваниями характерна высокая частота экстрагенитальной патологии (особенно воспалительной этиологии - 74,3%), высокая (77,8%) гинекологическая заболеваемость (с преобладанием вагинальной инфекции и хронических воспалительных процессов в органах малого таза),отягощенный акушерский анамнез (длительное бесплодие - 16,7%, привычное невынашивание - 28%, внематочные беременности - 4,7%, преждевременные роды - 4,7%, задержка развития - 18,7% или антенатальная гибель плода - 2,8%),

кровотечения - 9,3 %, а также осложненное течение послеродового периода - 5,6%).

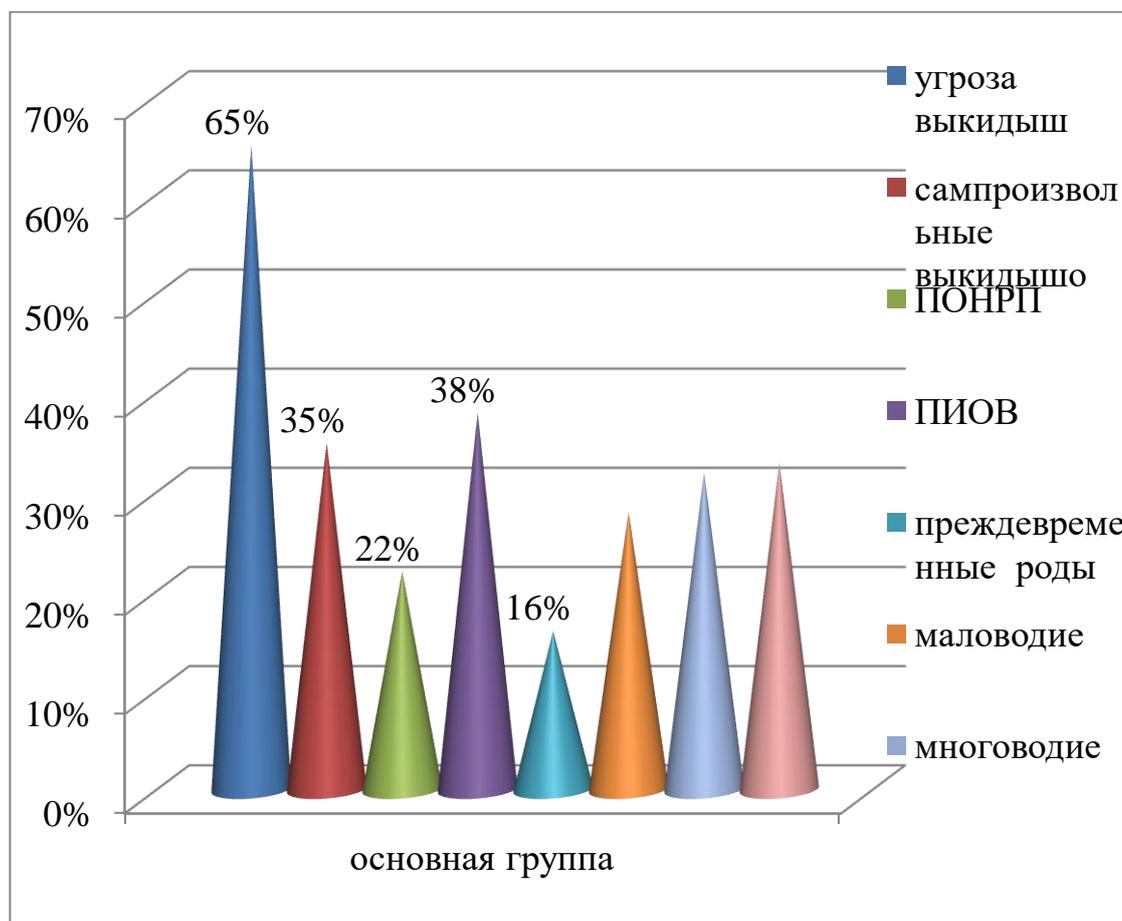


Диаграмма. 3.2. Акушерский анамнез

Из рисунка 3.2. видно, что самыми грозными осложнениями у исследуемых женщин была угроза выкидыша, которая в дальнейшем осложнялась в 24% случаев самопроизвольными абортами, в 12% - преждевременной отслойкой нормально расположенной плаценты, в 36% - преждевременным излитием околоплодных вод и в 16% - преждевременными родами.

Мы считаем, что все выше изложенные факты в определенной мере свидетельствуют об исходных иммунных нарушениях у пациенток группы высокого инфекционного риска, на фоне которых создается неблагоприятный фон для формирования последующей беременности и осложненного течения гестационного периода.

3.2. Особенности течения настоящей беременности, родов и послеродового периода у женщин обследуемых групп

Настоящая беременность у 100% пациенток группы сравнения и основной группы наступила самостоятельно. Физиологическое течение беременности в группе сравнения отмечено нами практически у всех (80%) пациенток, тогда как в основной только у каждой 8-й (12,9%) женщины ($p < 0,001$).

Среди осложнений беременности у пациенток группы сравнения встречались: ранний токсикоз - у 20%, анемия - у 20% и угроза прерывания беременности первой половины - у 16% пациенток.

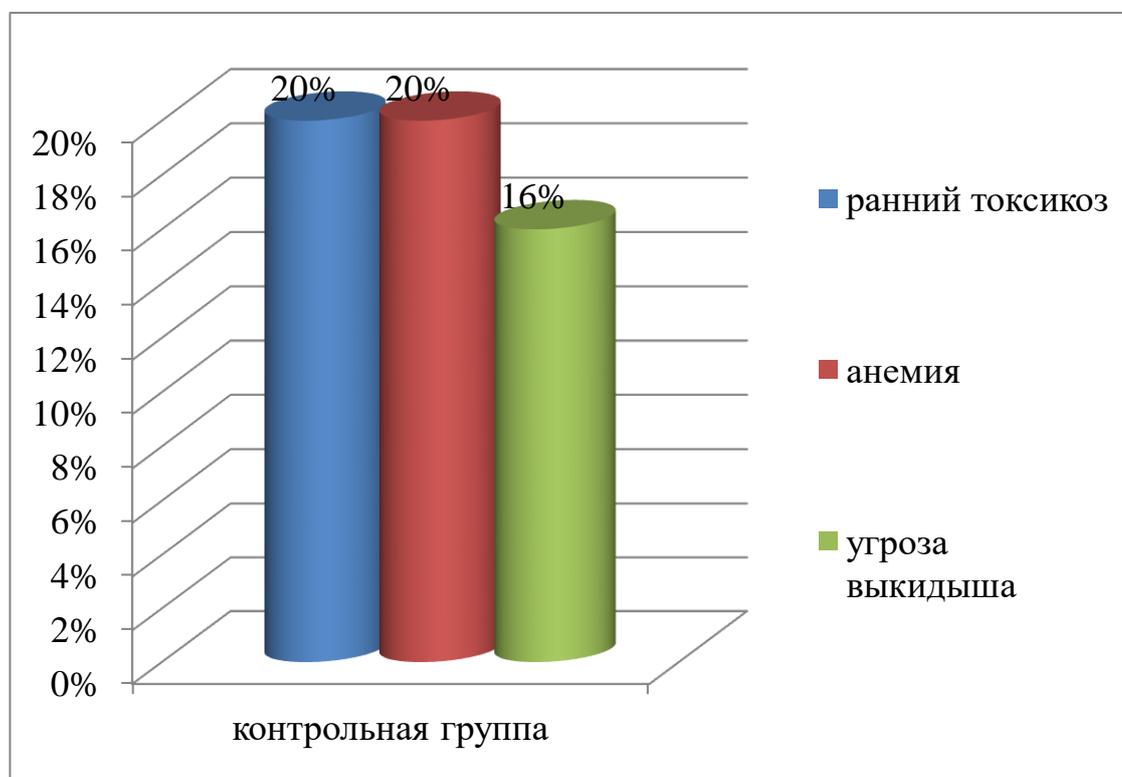


Диаграмма 3.3. Течение настоящей беременности в контрольной группе

В основной группе преобладали: угроза прерывания беременности - 68,2% (причем у половины пациенток она сохранялась на протяжении всего срока гестации), гестоз - 45,4%, нарушение внутриутробного состояния плода - 42,8% (хроническая гипоксия плода - 27,3%, задержка развития - 15,6%).

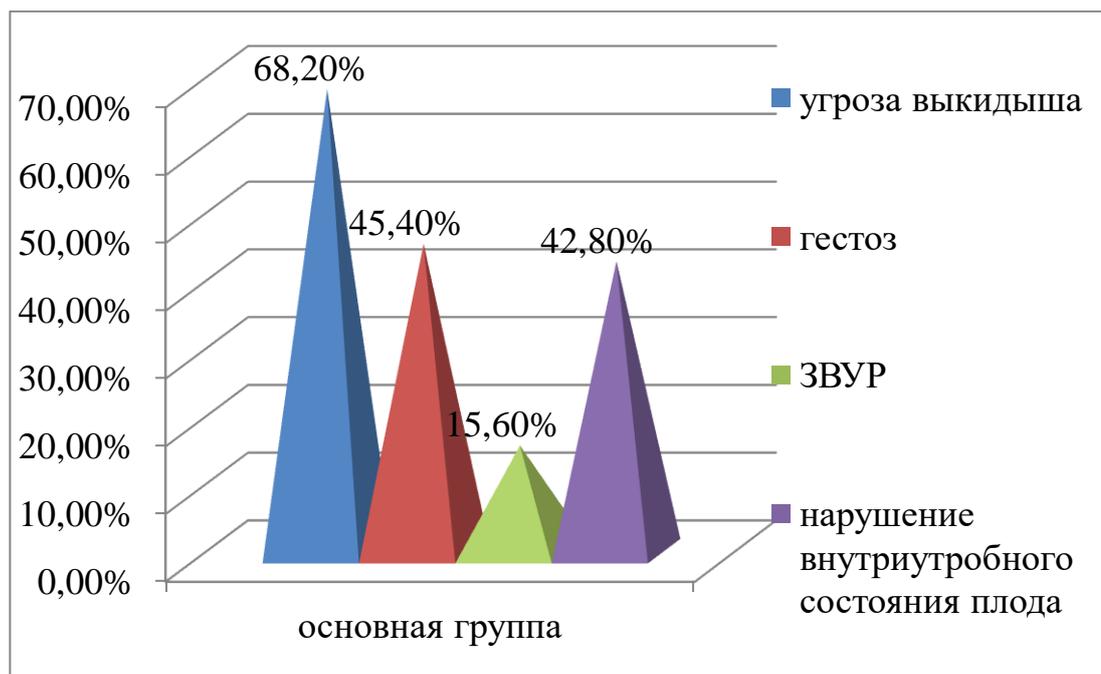


Диаграмма 3.3. Течение настоящей беременности в основной группе

Среди осложнений гестационного периода следует отметить патологию объема околоплодных вод. Согласно современным данным она встречается у 6-12% беременных [32].

С этих позиций после проведенной разработанной терапии были оценены все параметры течения беременности.

В нашем исследовании аномалии объема околоплодных вод сопровождали течение каждой третьей (35,1%) беременности 2-группы. Такая высокая частота много- и маловодия в нашем случае объясняется тем, что во вторую группу наблюдения в подавляющем большинстве (87%) вошли женщины, перенесшие активный инфекционный процесс во время настоящей беременности и не получивших соответствующее лечение. В 63% случаев много- и маловодие развилось в течение 2-3 недель после клинических и/или лабораторных проявлений острой или обострения хронической инфекции в 3-м триместре беременности: обострение хронических инфекционно-воспалительных заболеваний мочевых путей или острой (обострение хронической) вирусной инфекции. В 37% случаев

патология объема околоплодных вод выявлена у беременных с выраженной вагинальной инфекцией. Вследствие чего, мы с большой долей вероятности можем предполагать инфекционный генез развития много- и маловодия.

У всех беременных основной группы был выявлен смешанный характер инфекции. К преимущественно вирусным инфекциям отнесено 26,6% наблюдений, к бактериальным - 15,6% наблюдений, вирусно-бактериальные инфекции составили 57,8% случаев.

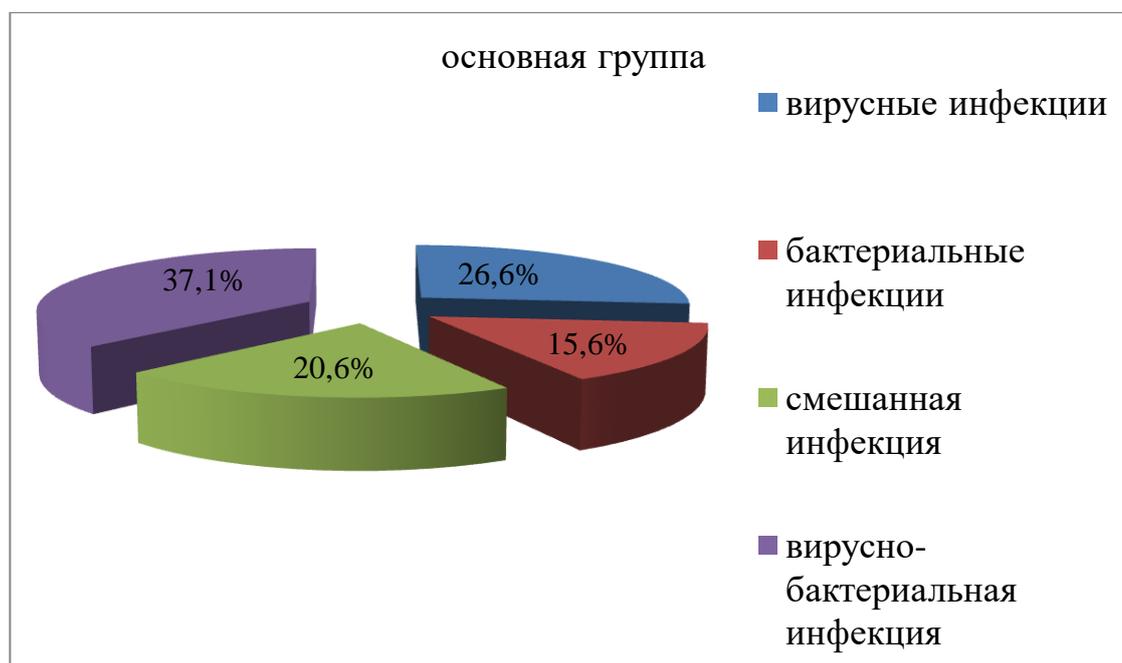


Диаграмма 3.4. Характер перенесенной инфекции

Обострение вирусной инфекции (ВПГ, ЦМВ) отмечено у 13-и (94%) пациенток основной группы: у 5-и (32%) - обнаружались характерные для генитального герпеса высыпания в области наружных половых органов, у 3-х (19%) - Herpes labialis, у 5-и (32%) - при иммуноферментном анализе крови выявлялись иммуноглобулины М и G к ВПГ и/или ЦМВ, свидетельствующие об обострении хронической персистентной инфекции). У 4-х (26%) из 13-и пациенток обострение вирусной (ВПГ, ЦМВ) инфекции имело место в конце 3-го триместра беременности.

Эпизодов первичной ВПГ или ЦМВ-инфекции у обследуемых женщин зарегистрировано не было.

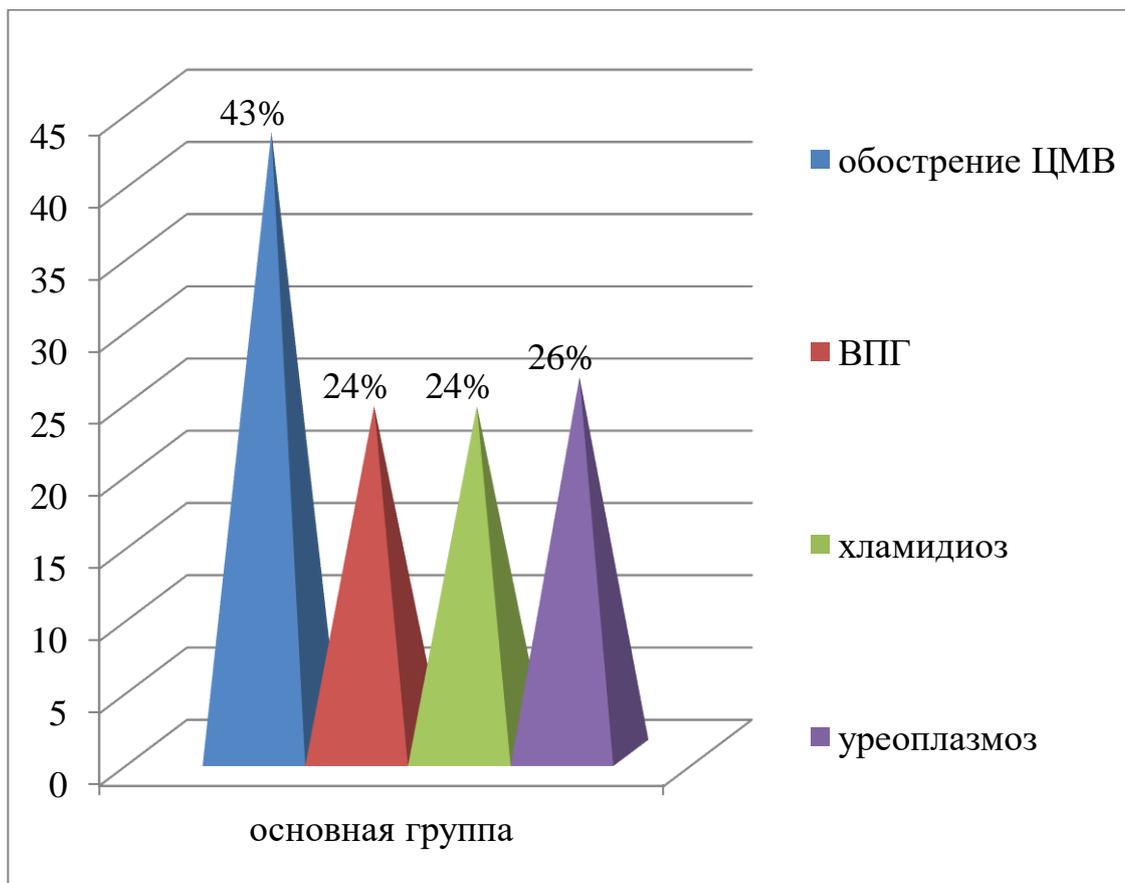


Диаграмма 3.5. Показатели наличие вирусной инфекции в основной группы

В диаграмме 3.5. представлены данные бактериологического исследования содержимого влагалища у беременных второй группы с нарушениями микробиоценоза родовых путей. У большей части женщин (33,3%) клинические проявления вагинита были обусловлены грибами рода *Candida*, у 16,2% - хламидиями, у 20,4% - ассоциациями микроорганизмов (преимущественным сочетанием грибов рода *Candida* с кишечной микрофлорой и кокковой группой). У 30,5% обследованных был диагностирован бактериальный вагиноз, характерным признаком которого являлось повышение количества неспорообразующих анаэробов (прежде всего рода *Bacteroides*) и *Gardnerella vaginalis* на фоне исчезновения или резкого снижения количества лактобактерий в содержимом влагалища.

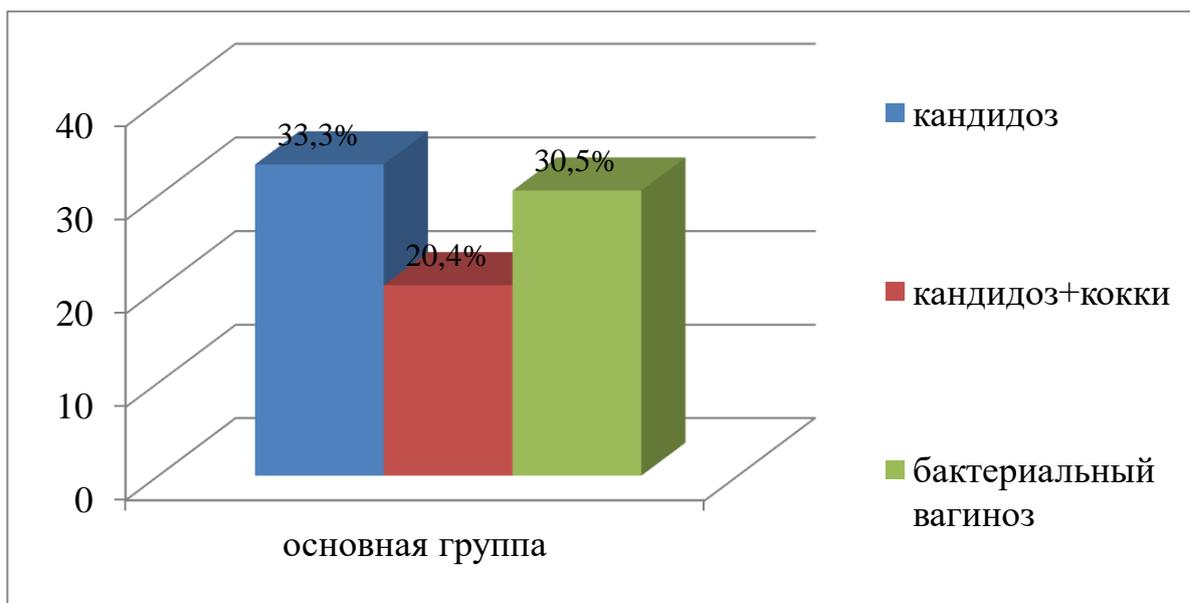


Диаграмма 3.6. Данные бактериологического исследования содержимого влагалища у беременных основной группы

Критерием эффективности проведенной иммунокорректирующей терапии во II группе служила положительная динамика в клеточном звене иммунитета.

Таблица 3.3. Субпопуляция лимфоцитов в периферической крови в I триместре до и после лечения.

Субпопуляция лимфоцитов	I группа		II группа		Контрольная группа
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения	
CD3+	57,8±0,8**	61,6±0,6*	57,6±0,5**	58,9±0,5**	63,6±1,5
CD4+	38,8±0,9*	42,9±0,7*	38,0±0,6*	39,4±0,6*	44,6±2,3
CD 8+	21,1±0,4	24,7±0,5	22,0±0,4	23,2±0,3	22,2±1,6
CD16+	1,58±0,06*	1,78±0,04	1,54±0,05**	1,62±0,03**	1,84±0,08
CD4/CD	8,7±0,3**	11,5±0,3**	8,9±0,2**	9,7±0,2*	12,3±0,6

Примечание: * - достоверно по отношению к данным контрольной группы (* - $P < 0,05$, ** - $P < 0,01$, *** - $P < 0,001$)

В таблице 3.3. показано содержание различных субпопуляций лимфоцитов у обследованных в I триместре гестации до и после иммунотерапии.

Таблица 3.4. Субпопуляция лимфоцитов в периферической крови до и после лечения во II триместре

Субпопуляция лимфоцитов	I группа		II группа		Контроль
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения	
CD3+	57,1±0,5***	62,9±0,4***	57,6±0,4***	59,2±0,3***	64,9±0,5
CD4+	37,2±0,7***	43,5±0,5***	37,0±0,7***	40,0±0,8**	44,4±0,3
CD 8+	20,5±0,3*	24,5±0,3*	24,1±0,3	24,6±0,2**	23,4±0,3
CD16+	1,52±0,04***	2,07±0,03**	1,55±0,04***	1,65±0,03	2,01±0,01
CD4\CD	8,6±0,2***	10,3±0,3**	7,6±0,3***	8,1±0,3**	10,5±0,1

Примечание: * - достоверно по отношению к данным контрольной группы (* - $P < 0,05$, ** - $P < 0,01$, *** - $P < 0,001$)

Как видно из таблицы, у беременных II группы в I триместре после проведенной иммунотерапии отмечается положительная динамика в отношении клеток CD3+, CD4+, CD16+ а также иммунорегуляторного индекса. После проведенного иммунокорректирующего лечения наблюдается значительное повышение показателя общего пула Т-лимфоцитов (CD3+) и киллерных клеток (CD16+) по отношению к показателям до лечения. До лечения CD3+-лимфоциты составляли 90,9% по отношению к контролю. Этот показатель после лечения составил 102,5% по отношению к показателю до лечения.

Таблица 3.5. Субпопуляция лимфоцитов в периферической крови в III триместре до и после лечения

Субпопуляция лимфоцитов	I группа		II группа		Контроль
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения	
CD3+	57,8±1,7**	60,7±0,6**	58,1±0,6***	59,5±0,5***	64,9±0,5
CD4+	37,5±2,4*	43,0±2,3	42,3±4,1	40,7±0,5***	44,4±0,3
CD8+	24,5±0,6	24,3±0,6	23,7±0,6	24,3±0,6	23,4±0,3
CD16+	1,57±0,20*	2,7±0,07**	1,56±0,06**	1,66±0,04***	2,01±0,01
CD4\CD	9,0±1,1	10,0±1,6	8,8±0,4***	9,5±0,4*	10,5±0,1

Примечание: * - достоверно по отношению к данным контрольной группы (* - P<0,05, ** - P<0,01, *** - P<0,001)

Сравнение соотношения уровня субпопуляций лимфоцитов до лечения к контролю, а также до и после лечения представлено в таблице 3.6.

Таблица 3.6. Соотношение уровня субпопуляций лимфоцитов до лечения к контролю и до и после лечения (в %).

Субпопуляция лимфоцитов	I триместр		II триместр		III триместр	
	до леч/ контроль	после леч	до леч/ контроль	после леч	до леч/ контроль	после леч
CD3+	90,9	102,5	90,4	102,9	91,4	103,0
CD4+	86,9	103,4	84,3	107,2	93,6	98,4
CD8+	102,7	101,2	103,8	101,1	102,1	101,7
CD16+	71,7	109,0	70,0	106,5	71,9	106,4
CD4/CD8	83,7	102,2	80,4	106,1	90,8	96,7

Как видно из таблицы, у беременных с ВУИ во всех трех триместрах по отношению к контролю наиболее снижены показатели киллерных клеток (CD16+) и иммунорегуляторного индекса. Положительный эффект от иммунокорректирующего лечения видно из соотношения показателей субпопуляций лимфоцитов: имеется наиболее выраженный сдвиг в сторону повышения нормальных киллерных клеток и иммунорегуляторного индекса, что говорит о нормализации иммунологических показателей.

Оценка эффективности комплексной терапии показала, что показатели клеточного и гуморального иммунитета восстанавливались до нормальных величин.

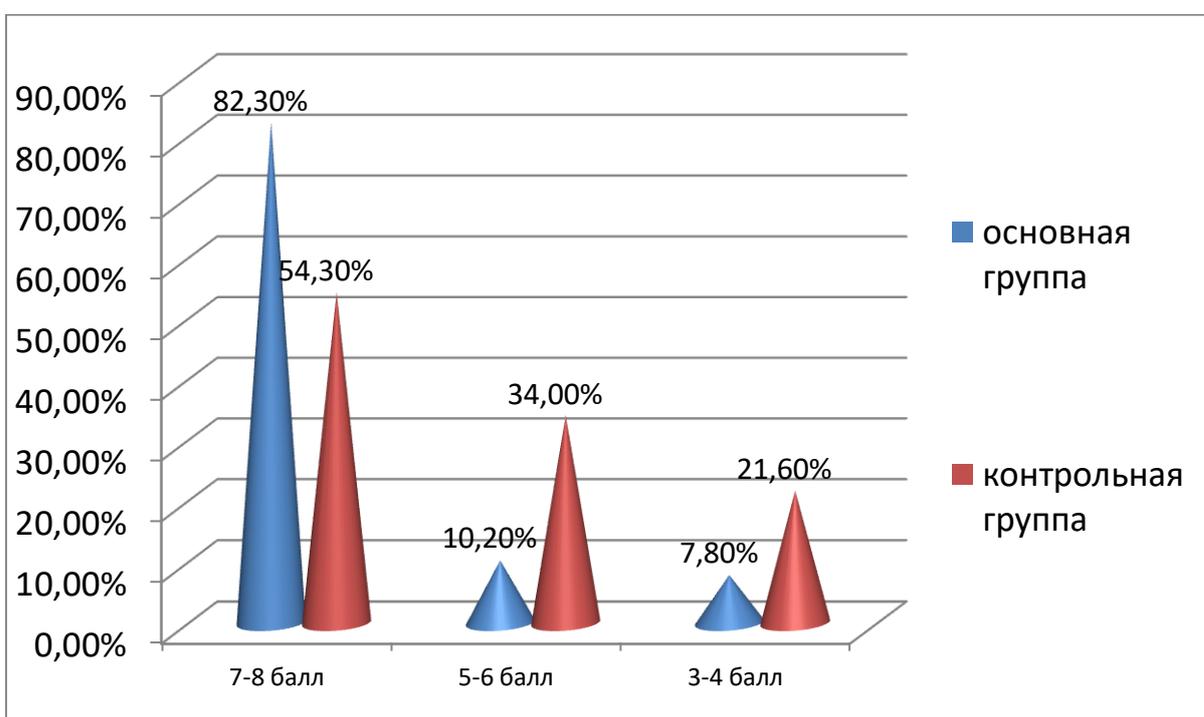
По наблюдениям течения и исхода очередной беременности у двух групп было выяснено, что из 10 женщин у 90% роды закончились

благополучно. Новорожденные оценивались по шкале Апгар. 3% новорожденных оценены на 2-2 балла, 7% оценены на 3-4 балла, 47% оценены на 5-6 баллов и 43% на 7-8 баллов.

Диаграмма 3.7. Оценка новорожденных по шкале Апгар

Итак, частота анемии у женщин первой группы снизилась в 1,8 раза, второй – в пять раз, угрозы прерывания беременности – в 5-6 раз, СЗРП – в 7 раз, по сравнению с предыдущей беременностью. Лишь у 1 пациентки первой группы имело место прогрессирование преэклампсии, что было связано с наличием у неё хронического пиелонефрита с частыми и длительными рецидивами.

После проведённой иммунокорректирующей терапии частота угрозы прерывания беременности у пациенток первой группы резко снизилась. У беременных второй группы они возникли у большинства.



Таким образом иммунокорректирующая терапия у беременных с ОАА инфицированных дал положительный эффект в сохранении и

прогрессировании беременности у 80,8% женщин, входящих в группу высокого риска по невынашиванию.

Рецидивов гестационного пиелонефрита, обострения хронического пиелонефрита после лечения в первой группе не наблюдалось.

Из числа пациенток, получавших симптоматическое лечение обострение хронического пиелонефрита отмечалось у двух. Причиной обострения является иммунодефицит, имеющий место при острой инфекциях.

Несмотря на проведенную терапию, у 15,8% женщин второй группы произошли самопроизвольные выкидыши, у 2 из них выявлена положительная ДНК ЦМВ. У 27,6% пациенток этой группы произошли преждевременные роды, у 7 из которых ДНК ЦМВ была позитивной. В этой группе наблюдалось наибольшее число осложнений родов: несвоевременное излитие околоплодных вод имело место у 27,1%, аномалии родовой деятельности отмечались у 19,1%, дефект последа - 18,6%. Несомненно, эти отклонения явились результатом длительного воздействия на организм вирусных антигенов и незавершенного курса лечения.

У беременных, получивших иммунокорректирующее лечение, почти в 3,6 раза реже наблюдались самопроизвольные выкидыши, беременность чаще заканчивалась своевременными родами (93,5%). Осложнения беременности и родов наблюдались у тех женщин, которые не получили полный курс лечения и были ДНК позитивными.

Роды через естественные родовые пути в первой группе произошли соответственно в 97,9% случаев, тогда как этот показатель во второй группе составил 65,3%. Дородовое излитие околоплодных вод, аномалия родовой деятельности, дефект последа у пациенток первой группы встречались достоверно реже, чем во второй группе.

Заключение к 3-главе.

Течение беременности и родов, состояние плода и новорожденного тесным образом связаны со здоровьем матери, в связи с чем, наше исследование было начато с изучения особенностей соматического и акушерско-гинекологического анамнезов у обследуемых женщин. А данные изучения инфекционного анамнеза и недостаточная эффективность во многих случаях противовирусной терапии насторожила на изучение применения Вобэнзима. Оценка эффективности данного способа показала на высокую значимость применения его как до, так и во время беременности.

Значит, основной научно-практической ценностью данного исследования является успешное клиническое испытание иммунокорректирующей терапии Вобэнзимом.

Заключение

Анализируя анамнестические данные, мы выявили, что тщательный анализ анамнестических данных пациенток обеих групп, включавший сопоставление основных факторов, оказывающих воздействие на течение беременности: возраст, социально-экономическое положение, экстрагенитальная и гинекологическая патология, длительность и особенности течения воспалительных заболеваний и т.д. является показателем прогнозирования ВУИ.

Возраст обследуемых женщин находился в пределах от 18 лет до 35 года.

Средний возраст пациенток основной группы составил $28,9 \pm 5,3$ лет, группы сравнения - $29,7 \pm 4,9$ лет. Полученные результаты позволяют говорить о сопоставимости женщин исследуемых групп по возрастному цензу. Более половины (62%) обследованных пациенток находилось в возрасте 21-30 лет, что соответствует наиболее активному периоду репродуктивной функции женщины.

Все обследованные беременные проживали в одинаковых климатогеографических условиях - преимущественно в Андижанской области. Имели удовлетворительные жилищные и социальные условия.

При изучении соматической патологии у преобладающего большинства обследованных женщин (76,6% - основная группа, 68% - группа сравнения) выявлены детские инфекционные заболевания (корь, краснуха, скарлатина, ветряная оспа, инфекционный паротит, коклюш).

В среднем, на 1 женщину группы высокого инфекционного риска приходилось $3,4 \pm 0,4$ различных заболеваний, тогда как в группе сравнения только $2,2 \pm 0,8$. Полученные результаты статистически достоверны ($p < 0,001$). Следует отметить, что инфекционная заболеваемость в основной группе также была достоверно выше и составила - $2,5 \pm 0,7$ в то время как в группе сравнения только $1,7 \pm 0,7$ ($p < 0,001$).

Гинекологическая заболеваемость в группе высокого инфекционного риска, в среднем, на 1 женщину составила $1-4\pm 0,3$, что было достоверно ($p < 0,05$) выше, чем в группе сравнения, где она соответствовала - $0,5\pm 0,05$.

Предыдущие беременности закончились искусственным прерыванием на ранних сроках у 43,9% женщин основной группы и в 1,5 раз реже в группе сравнения (29,4%). Также, более часто в группе высокого инфекционного риска беременность заканчивалась самопроизвольными выкидышами (34,9% - основная и 11,8% - группа сравнения) и преждевременными родами - 4,8%.

Анализ течения предыдущих беременностей показал, что в основной группе у 18,7% женщин диагностировали задержку развития плода, у 2,8% - антенатальную гибель.

В раннем послеродовом периоде у 9,3% родильниц группы высокого инфекционного риска развилось послеродовое кровотечение, у 3,7% - эндометрит, у 1,9% - мастит, ручное отделение последа было произведено у 2,8% пациенток.

Среди осложнений беременности у пациенток группы сравнения встречались: ранний токсикоз - у 20%, анемия - у 20% и угроза прерывания беременности первой половины - у 16% пациенток.

В основной группе преобладали: угроза прерывания беременности - 68,2% (причем у половины пациенток она сохранялась на протяжении всего срока гестации), гестоз - 45,4%, нарушение внутриутробного состояния плода - 42,8% (хроническая гипоксия плода - 27,3%, задержка развития - 15,6%).

Обострение вирусной инфекции (ВПГ, ЦМВ) отмечено у 13-и (94%) пациенток основной группы: у 5-и (32%) - обнаружился характерный для генитального герпеса высыпание в области наружных половых органов, у 3-х (19%) - Herpes labialis, у 5-и (32%) - при иммуноферментном анализе крови выявлялись иммуноглобулины М и G к ВПГ и/или ЦМВ,

свидетельствующие об обострении хронической персистентной инфекции). У 4-х (26%) из 13-и пациенток обострение вирусной (ВПГ, ЦМВ) инфекции имело место в конце 3-го триместра беременности. Эпизодов первичной ВПГ или ЦМВ-инфекции у обследуемых женщин зарегистрировано не было.

По наблюдениям течения и исхода очередной беременности у двух групп было выяснено, что из 10 женщин у 90% роды закончились благополучно. Новорожденные оценивались по шкале Апгар. 3% новорожденных оценены на 2-2 балла, 7% оценены на 3-4 балла, 47% оценены на 5-6 баллов и 43% на 7-8 баллов.

После проведенной иммунокорректирующей терапии частота угрозы прерывания беременности у пациенток первой группы резко снизилась. У беременных второй группы они возникли у большинства.

Критерием эффективности проведенной иммунокорректирующей терапии во II группе служила положительная динамика в клеточном звене иммунитета.

Показано содержание различных субпопуляций лимфоцитов у обследованных в I триместре гестации до и после иммунотерапии.

Как видно у беременных II группы в I триместре после проведенной иммунотерапии отмечается положительная динамика в отношении клеток CD3+, CD4+, CD16+ а также иммунорегуляторного индекса. После проведенного иммунокорректирующего лечения наблюдается значительное повышение показателя общего пула Т-лимфоцитов (CD3+) и киллерных клеток (CD16+) по отношению к показателям до лечения. До лечения CD3+-лимфоциты составляли 90,9% по отношению к контролю. Этот показатель после лечения составил 102,5% по отношению к показателю до лечения.

У беременных с ВУИ во всех трех триместрах по отношению к контролю наиболее снижены показатели киллерных клеток (CD16+) и

иммунорегуляторного индекса. Положительный эффект от иммунокорректирующего лечения видно из соотношения показателей субпопуляций лимфоцитов: имеется наиболее выраженный сдвиг в сторону повышения нормальных киллерных клеток и иммунорегуляторного индекса, что говорит о нормализации иммунологических показателей.

Несмотря на проведенную терапию, у 15,8% женщин второй группы произошли самопроизвольные выкидыши, у 2 из них выявлена положительная ДНК ЦМВ. У 27,6% пациенток этой группы произошли преждевременные роды, у 7 из которых ДНК ЦМВ была позитивной. В этой группе наблюдалось наибольшее число осложнений родов: несвоевременное излитие околоплодных вод имело место у 27,1%, аномалии родовой деятельности отмечались у 19,1%, дефект плаценты - 18,6%. Несомненно, эти отклонения явились результатом длительного воздействия на организм вирусных антигенов и незавершенного курса лечения.

У беременных, получивших иммунокорректирующее лечение, почти в 3,6 раза реже наблюдались самопроизвольные выкидыши, беременность чаще заканчивалась своевременными родами (93,5%). Осложнения беременности и родов наблюдались у тех женщин, которые не получили полный курс лечения и были ДНК позитивными.

Роды через естественные родовые пути в первой группе произошли соответственно в 97,9% случаев, тогда как этот показатель во второй группе составил 65,3%. Дородовое излитие околоплодных вод, аномалия родовой деятельности, дефект плаценты у пациенток первой группы встречались достоверно реже, чем во второй группе.

Выводы:

1. Выявлено, что, несмотря на выявленную высокую авидность после проведения противовирусной терапии, у женщин отмечается потеря плода при понижении иммунитета.

2. Применение в качестве иммунокоррекции препарата Вобэнзим в комплексе Протефлазид и Виферон способствует понижению акушерских и перинатальных осложнений путем репликации ДНК вируса при коррекции иммунитета.

Практические рекомендации

1. Применение Вобэнзима рекомендуется женщинам с вирусной инфекцией индивидуально под контролем УЗИ плода во время беременности по 1 таблетке 2 раза в сутки 10 дней за курс лечения.
2. Протефлазид 6 том. 3 махал 7 кун.
3. Виферон 2. 1 свеча 1 махал 10 кун.
4. С целью профилактики патологии плода целесообразно начинать применять препарат с 1-го триместра беременности.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.

1. Абрамов, В. В. Кооперация иммунокомпетентных клеток в культуре как модель изучения взаимодействия иммунной и нервной систем // В. В. Абрамов. Иммунология - 2005. - № 6. - С. 7 - 10.
2. Агаронян, Н. Г. Современный алгоритм диагностики и прогнозирования внутриутробной инфекции: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.00.01 / Агаронян Нелли Гамлетовна; [ГУ НЦАГиП РАМН]. - Москва, 2005. - 30 с. Библиогр.: с. 29 - 30.
3. Айламазян, Э. К. К вопросу о патогенезе перинатальной патологии при генитальном хламидиозе у беременных женщин / Э. К. Айламазян, И. И. Евсюкова, Л. И. Королева // Акт. пробл. здравоохранения. - 2009. - №1. - С. 9 - 14.
4. Актуальные проблемы антимикробной терапии и профилактики инфекций в акушерстве, гинекологии и неонатологии / В. И. Кулаков [и др.] // Акуш. и гин. - 2006. - № 1. - С. 3 - 7.
5. Анкирская, А. С. Бактериальный вагиноз / А. С. Анкирская // Акуш. и гин. - 2005. - № 3. - С. 10 - 13.
6. Анохин, В. А. Бактериальный вагиноз как причина преждевременных родов и внутриутробного инфицирования В. А. Анохин, С. В. Халиуллина // Казанский мед. журнал. - 2011. - Т. 82, № 4. - С. 295 - 298.
7. Антонова, Т. В. Уровень В2-микροглобулина и состояние мембран лимфоцитов в динамике вирусного гепатита В. Т. В. Антонова, С. Л. Николаенко, И. В. Жицнова // Журнал микробиол., эпидемиол. и иммунобиол. - 2010. - № 6. - С. 82- 83.
8. Ахметов, А. С. Радиоиммунологический тест [32-микροглобулин при заболеваниях почек у детей А. С. Ахметов, А. П. Гаврюшева, Т. М. Творогова // Мед. радиология. - 2004. - № 1. - С. 38-41.
9. Бадалян, С. С. Концентрация р2-микροглобулина в околоплодных

- водах при нормально протекающей и осложненной беременности. С. С. Бадалян // Вопр. Охраны материнства. - 2007. - № 5. - С. 44 - 47.
10. Бактериальный вагиноз, информ-методич. письмо / В. И. Краснопольский [и др.]. - Москва: [б.и.], 2008. - 20 с. - Библиогр.: с. 20.
11. Балашов, Л. Т. Диагностическое значение показателей р2-микроглобулина при болезни Ходжкина. А. Т. Балашов, А. Т. Дукальтетенко // Мат. между. науч.- практич. копф., (6-8 сент. 2009 г.). - Петрозаводск. 2009. - Режим доступа: <http://radiology.karelia.ru/lib1.html>
12. Безкаравайный, Б. А. Некоторые аспекты гормональной регуляции гомеостаза новорожденных детей в экологически неблагоприятном регионе. Б. А. Безкаравайный // Вест. Научн. Исслед. – 2007. - № 4 - 5. - С. 27 -30.
13. Берлее, Я. В. Роль дисбиотических нарушений влагалища в развитии инфекционно-воспалительных осложнений новорожденных. И. В. Берлев, Е. Ф. Кира, А. А. Белевитипа // Журнал акуш. и женск. Болезней. — 2010. - Т. 49, №4. - С. 58 - 62.
14. Богомолов, Б. П. Гемограмма в дифференциальной диагностике инфекционных болезней. Б. П. Богомолов // Клинич. медицина. 2011. - № 12. - С. 25 -30.
15. Боробкова, Е. И. Взаимодействие возбудителей инфекции с организмом беременной как фактор риска внутриутробного инфицирования плода. Е. И. Боробкова // Рос. вестн. акуш.-гин. - 2005. - Т. 5, № 5. - С. 50 - 54.
16. Боровская, Т. Ф. Особенности иммунных взаимоотношений в системе мать- плацента-новорожденный при угрозе прерывания беременности и ОГ-гестозе. Т. Ф. Боровская, Е. А. Ганьчева, В. К. Козлова // Иммунология. 2012 - № 4. - С. 46 - 49.

- 17.Бородин, Ю. И. Антенатальная иммунодиагностика поражений ЦНС плода и новорожденного при осложненной беременности. Ю. И. Бородин // Журн. рос. ассоц. акуш - гинек. - 2002. - № 2. - С. 11 - 13.
- 18.Буданов, П. В. Система обследования и лечения беременных с нарушением микроциркуляции родовых путей и внутриутробным инфицированием плода: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.00.01 / Буданов Павел Валерьевич; [Моск. мед. акад. им. И. М. Сеченова]. - Москва, 2009. - 23 с. - Библиогр.: с. 23.
- 19.Буданов, П. В. ФПН при нарушениях микроциркуляции родовых путей и генитальной инфекции. П. В. Буданов, О. Р. Баев // Вопр. гинекологии, акушерства и перинатологии. - 2012. - Т. 1, № 1. - С. 39 - 42.
- 20.Быкова, Е. Прогностическая ценность определения оптической плотности амниотической жидкости, компьютерная программа Е. Быкова, Я. Барс, И. Кальпе и др. // V Росс. Съезд спец. по лабораторной диагностике: тез. докл. конф. часть I, (24 - 26 мая 2005 г.). - Москва, 2005. - С. 46 - 47.
- 21.Быстрицкая, Т. С. Иммунологические взаимоотношения в системе мать-плод при хроническом пиелонефрите. Т. С. Быстрицкая, Т. А. Малахова, М. Т. Вербицкий // Вест. Росс. ассоц. акуш. гинекологии. - 2008. - № 4. - С. 18 - 21.
- 22.Ваганов, П. Д. Иммунологические особенности у детей с синдромом увеличенной вилочковой железы [Электронный ресурс] / П. Д. Ваганов, И. М. Мартынова, В. Я. Арион и др. - Электрон, дан. - [Б.м.], 2011. - Режим доступа: <http://www.unedic-uvek.ru> - Загл. с экрана.
- 23.Вильчук, К. У. Информативная значимость определения уровня В2-микроглобулина в моче и сыворотке крови детей, больных пиелонефритом [Электронный ресурс] / К. У. Вильчук - Электрон, дан. - [Б.м.], 2005. - Режим доступа: <http://www.med.by> - Загл. с экрана.

- экрана.
24. Вирспиок, Н. Г. Диагностическое значение В2- МГ при хронических диффузных болезнях печени. П.Г. Вирстюк // Лаб. диагн. - 2010. - №- С. 3 - 5.
 25. Внутриутробные бактериальные и вирусные инфекции плода и новорожденного. Б. Л. Гуртовой [и др.] // Акуш. и гинек. - 2009. - №- С. 20-26.
 26. Кулаков, В. И Пути снижения материнской смертности в Российской Федерации . В. И. Кулаков, О. Г. Фролова, З. З. Токова // Акуш. и гинек.
 27. 2004. - № 2. - С. 3-6.
 28. Кутовая, И. А. Течение беременности, родов и состояние новорожденных при маловодии. И. А. Кутовая, Е. Л. Смирнова, А. Л. Громова // Мат-лы VII итоговой научной конференции ИМО НовГУ. - Новгород, 2012. - Т. 2. - С.82 - 85.
 29. Нарушение механизмов активной иммуносупрессии при беременности, осложненно гестозом. Н.А. Хонина [и др.] // Бюллетень СО РАМН. - №3.(109).-2013.-С. 74 -78.
 30. Нестеров, И. М Состояние общего и местного иммунитета у женщин с вагинальными инфекциями в ходе иммунокорректирующей терапии [Текст]: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.00.01 / Нестеров Игорь Михайлович; [СПб. гос. мед. ун-т им. И. И. Павлова]. - Санкт-Петербург, 2010. - 28 с. - Библиогр.: с. 23 - 24.
 31. Никонов, А. П. Цитомегаловирусная инфекция и беременность [Текст] / А. П. Никонов, О. Р. Асцатурова // Акуш. и гинек. - 2013. - № 1. - С. 53 - 57.
 32. Новаков, Е. И. Пути совершенствования лечебно-восстановительных мероприятий при острых воспалительных заболеваниях матки, ее придатков и при септических осложнениях: автореф. дис. ... докт.

- мед. наук: 14.00.01 / Новиков Евгений Иванович; [СПб. военно-мед. акад.]. — Санкт- Петербург, 2005. - 31 с. - Библиогр.: с. 30 - 31.
- 34.Орджоникидзе, Н. В. Вульвовагинальный кандидоз в акушерской практике [Текст] / Н. В. Орджоникидзе // Гинекология - 2010. - Т. 6, № 4. - С. 189 -191.
- 35.Особенности почечной функции у недоношенных детей [Текст] / Е.А. Усачева [и др.] //1 Конгресс пед.-нефр. России.- СПб.- 2009.- С. 98
- 36.Особенности течения хламидийной инфекции у беременных, совершенствование диагностики и лечения. К. Глазкова [и др.] // ИППП. - 2007. - №2. - С. 15 - 20.
- 37.Охотникова, И. М. Значение вну триутробной вирусной инфекции в органной патологии детей грудного возраста. И. М. Охотникова, В. А. Агейкин, Л. С. Лозовская // Мед. науч. и уч. - методич. журн. - 2011. - № 5. - С. 81 -87.
- 38.Преждевременные роды и перинатальные исходы. Р. И. Шалина [и др.] // Акуш. и гин. -2013. - № 2. - С. 21 - 25.
- 39.Патогенез, диагностика и лечение внутриутробной инфекции. Т. Г. Тареева [и др.] // Вестн. рос. ассоц. акуш.-гин. - 2014. - Т. 1, № 1 — С. 85 - 91.
- 40.Патогенетические аспекты хронического воспаления. В. С. Паков [и др.] // Арх. патол. - 2009. -№ 1. - С. 34 - 38.
- 41.Amniotic fluid beta-2 microglobulin in normal and complicated pregnancies. J. Hadnagy [et al.] //Acta Physiol. Hung. - 2012. - Vol. 65, № 4. - P. 507 - 510.
- 42.Amniotic fluid components and changes due to storage conditions. J. L. Zaidman [et ah] // Eur. J. Clin. Chem. Clin. Biochem. - 2012. - Jun. № 30 (1). - P. 43 - 45,
- 43.14L Association between Mycoplasma genitalium and preterm labor

- [text] / E. Kovachev [et al.] // *Akush Ginekol.* - 2008. - Vol. 41, № 6. - P. 26 - 29.
44. B2-microglobulin: is it a reliable marker of activity in inflammatory bowel disease / M. Zisis [et al.] // *Am. J. Gastroenterol.* - 2011. - Jul; 96 (7). — P. 2177 - 2183.
45. Baschat, A. A. The sequence of changes in Doppler and biophysical parameters as severe fetal growth restriction worsens. A. A. Baschat, U. Gembruch, C. R. Harman // *Ultrasound Obstet. Gynecol.* - 2011. — Vol. 18, № 6. - P. 571 - 577.
46. Berggard, G. Isolation and properties of a low molecular weight B2-microglobulin occurring in human biological fluids. G. Berggard, A. G. Bearn // *J. Biol. Chem.* - 2008. - Vol. 243, № 1. - P. 4095.
47. Bernier, G.M. B2-microglobulin: structure, function and significance [text] / G. M. Bernier // *Vox. Sang.* - 2013. - Vol. 38, № 6. - P. 323 - 327.
48. Beta2 - microglobulin and hypertensive complications in pregnant women at risk. A. Ben-Haroush [et al.] // *Clin. Nephrol.* - 2007. - Vol. 58, № 6. - P. 411 - 416.
49. Beta-2-microglobulin in monitoring renal transplant function. C. Vincent [et al.] // *Transpl. Proc.* - 2006. - Vol. 11, № 1. - P. 438-442.
50. Beta-2-microglobulin in rheumatoid arthritis. B. Lewandowski [et al.] // *Rheumatol. In Europe.* - 2005. - Vol. 24, № 3. - P. 79.