

На правах рукописи

Асташкина Марина Владимировна

**ПРОФИЛАКТИКА ЭКСТРЕМАЛЬНО РАННИХ ПРЕЖДЕВРЕМЕННЫХ
РОДОВ У ЖЕНЩИН С ВНУТРИМАТОЧНОЙ ИНФЕКЦИЕЙ**

3.1.4. – Акушерство и гинекология

Автореферат диссертации на соискание учёной степени
кандидата медицинских наук

Челябинск – 2021

Работа выполнена на кафедре Акушерства и гинекологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Челябинск

Научные руководители:

доктор медицинских наук, доцент

Курносенко Илона Владимировна

академик РАН, Заслуженный деятель науки РФ
доктор медицинских наук, профессор

Долгушин Илья Ильич

Официальные оппоненты:

Тапильская Наталья Игоревна - доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии имени Д.О. Отта», отдел репродуктологии, ведущий научный сотрудник

Тезиков Юрий Владимирович - доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра Акушерства и гинекологии №1, заведующий

Ведущая организация:

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита состоится " ____ " _____ 2021 г. в ____ часов на заседании диссертационного совета 99.0.010.04 при Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, по адресу: г. Челябинск, ул. Воровского, дом 64.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (454092, г. Челябинск, ул. Воровского, дом 64) и на сайте: <http://www.chelsma.ru>

Автореферат разослан " ____ " _____ 2021 г.

Ученый секретарь
объединенного диссертационного совета
доктор медицинских наук, профессор

Элла Алексеевна Казачкова

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования и степень ее разработанности

Преждевременные роды (ПР) остаются одной из самых актуальных проблем акушерства и неонатологии, так как именно они ассоциированы с высоким уровнем перинатальной и младенческой заболеваемости и смертности [Фомина И.В., Кукарская И.И., Полякова В.А., Кукарская Е.Ю. Преждевременные роды: изменения к лучшему. Современные проблемы науки и образования. 2017. № 5. С. 167; Di Renzo D.C., Cabero Roura L., Facchinetti F.[et al.]. Preterm labor and birth management: recommendations from the European Association of Perinatal Medicine. The journal of maternal-fetal & neonatal medicine. Med. 2017. Vol. 30, № 17. P. 2011–2030; Курочка М.П., Волокитина Е.И., Бабаева М.Л. [и др.]. Сравнительная характеристика преждевременных родов. Акушерство и гинекология. 2019. № 12. С. 76-82; Белоусова В.С., Стрижаков А.Н., Свитич О.А. [и др.]. Преждевременные роды: причины, патогенез, тактика. Акушерство и гинекология. 2020. № 2. С. 82-87].

Наиболее высокие показатели мертворождения и ранней неонатальной смертности наблюдаются при экстремально ранних преждевременных родах (ЭРПР). Инвалидность среди глубоко недоношенных детей достигает 67% и проявляется нарушением психомоторного развития, церебральными поражениями, глухотой, слепотой, хроническими заболеваниями легких [Сахарова Е.С., Кешишян Е.С., Алямовская Г.А. Недоношенность как медико-социальная проблема здравоохранения. Часть 1. Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2017. Т. 62, № 3. С. 15–19; Boghossian N.S., Geraci M., Edwards E.M., Horbar J.D. Morbidity and mortality in small for gestational age infants at 22 to 29 weeks' gestation. Pediatrics. 2018. Vol. 141, № 2. P. e20172533; Шангареева Р.Х., Брюханова О.А., Фатыхова А.И. [и др.]. Факторы риска преждевременных родов. Ближайшие исходы у детей, родившихся с очень низкой и экстремально низкой массой тела. Профилактическая медицина. 2019. Т. 22, № 6. С. 70-79].

ПР принято рассматривать как мультифакторный синдром [Белоусова В.С., Стрижаков А.Н., Свитич О.А. [и др.]. Преждевременные роды: причины, патогенез, тактика. Акушерство и гинекология. 2020. № 2. С. 82-87; Савельева Г.М. Мой взгляд на современное состояние акушерства и перинатологии. Российский вестник акушера-гинеколога. 2019. Т. 19, № 2. С. 7-13; Горина К.А., Ходжаева З.С., Белоусов Д.М. [и др.]. Преждевременные роды: прошлые ограничения и новые возможности. Акушерство и гинекология. 2020. № 1. С. 12-19]. При этом в настоящее время появляется все больше подтверждений роли внутриматочной инфекции (ВМИ) в генезе спонтанных ПР [Долгушина В.Ф., Долгушин И.И., Курносенко И.В., Лебедева Ю.В. Клинико-иммунологические критерии внутриматочной инфекции. Акушерство и гинекология. 2017. № 1. С. 40-45; Helmo F.R., Alves E.A.R., Moreira R.A.A.D.R. [et al.]. Intrauterine infection, immune system and premature birth. The journal of maternal-fetal & neonatal medicine. 2018. Vol. 20. – P. 1–7; Romero R., Gomez-Lopez N., Winters A.D. [et al.]. Evidence that intra-amniotic infections are often the result of an ascending invasion – a molecular microbiological study. Journal of Perinatal Medicine. 2019. Vol. 47, № 9. P. 915-931].

Внутриматочная инфекция – наличие инфекционно-воспалительного процесса в матке, который локализуется между материнскими тканями и фетальными оболочками, непосредственно в плодовых оболочках, в плаценте, в амниотической жидкости, в пуповине [Romero R., Gomez-Lopez N., Kusanovic J.P. [et al.]. Clinical Chorioamnionitis at Term: New Insights into the Etiology, Microbiology, and the Fetal, Maternal and Amniotic Cavity Inflammatory Responses. Nagygyaszati Szuleszeti Tovabbkepzo Szemle. 2018. Vol. 20, № 3. P. 103-112].

Трудности в определении частоты ВМИ связаны с отсутствием в настоящее время четких данных по терминологии и диагностике этого осложнения во время беременности. Различия между частотой регистрируемых случаев клинически выраженного хориоамнионита (ХА) и частотой встречаемости гистологически верифицированного ХА косвенно подтверждают преимущественно субклинический характер течения инфекционно-воспалительного процесса в матке у беременных женщин [Conti N., Torricelli M., Voltolini C. [et al.]. Term histologic chorioamnionitis: a heterogeneous condition. European journal of obstetrics, gynecology, and

reproductive biology. 2015. Vol.188. P. 34-38; Palmsten K., Nelson K.K., Laurent L.C. [et al.]. Subclinical and clinical chorioamnionitis, fetal vasculitis and risk of preterm birth: a cohort study. Placenta. 2018. Vol. 67. P. 54-60].

Диагноз субклинической ВМИ во время беременности вызывает значительные сложности. Нередко ее единственным проявлением становятся самопроизвольные выкидыши и ПР с ретроспективным подтверждением диагноза после морфологического исследования последов [Колобов А.В., Меркулова А.И., Цинзерлинг В.А. Инфекционные поражения последа как причина невынашивания беременности. Журнал инфектологии. 2015. Т. 7, № 1. С. 47–52; Курносенко И.В., Долгушина В.Ф., Пастернак А.Е. Воспалительные изменения в последе у женщин с преждевременными и своевременными родами. Современные проблемы науки и образования. 2016. № 3. С. 172; Committee on Obstetric Practice. Committee Opinion No. 712: Intrapartum Management of Intraamniotic Infection. Obstetrics & Gynecology. 2017. Vol. 130, № 2. – P. e95-e101].

Вероятность связи инфекционного фактора с преждевременным родоразрешением особенно высока во II триместре беременности, что доказано более частым обнаружением морфологически подтвержденного ХА [Di Renzo D.C., Cabero Roura L., Facchinetti F. [et al.]. Preterm labor and birth management: recommendations from the European Association of Perinatal Medicine. The journal of maternal-fetal & neonatal medicine. Med. 2017. Vol. 30, № 17. P. 2011–2030; Oh K.J., Kim S.M., Hong J.S. [et al.]. Twenty-four percent of patients with clinical chorioamnionitis in preterm gestations have no evidence of either culture-proven intraamniotic infection or intraamniotic inflammation. American journal of obstetrics and gynecology. 2017. Vol. 216, № 6. P. 604]. Во II триместре беременности в силу анатомо-физиологических особенностей появляются предрасполагающие условия для восходящего инфицирования и активации имеющихся воспалительных процессов в репродуктивной системе. Именно в этот период запоздалая диагностика и отсутствие лечения могут привести к реализации ассоциированных с ВМИ осложнений, таких как ЭРПР.

Точная верификация субклинической ВМИ во время беременности имеет место не более чем в 37% наблюдений и в основном связана с применением инвазивных методик [Ходжаева З. С., Гусейнова Г.Э., Горина К.А. Преждевременные роды: актуальные вопросы акушерского менеджмента. Медицинский оппонент. 2018. №2. С. 70-76; Niederstrasser S.L., Hammer K., Möllers M. [et al.]. Fetal loss following invasive prenatal testing: a comparison of transabdominal chorionic villus sampling, transcervical chorionic villus sampling and amniocentesis. Journal of perinatal medicine. 2017. Vol. 45, № 2. P. 193–198].

Отсутствие специфической симптоматики и риски инвазивных вмешательств определяют необходимость дальнейшего поиска неинвазивных критериев субклинической ВМИ у беременных пациенток. Поскольку любой инфекционно-воспалительный процесс неразрывно связан с иммунными реакциями организма, перспективным методом диагностики ВМИ может стать выявление иммунологических маркеров.

Системная антибактериальная терапия является патогенетически обоснованным лечением субклинической ВМИ во время беременности. Есть мнение, что раннее назначение антибиотикотерапии способствует регрессу воспалительного процесса и пролонгированию беременности [Yoon B.H., Romero R., Park J.Y. [et al.]. Antibiotic administration can eradicate intra-amniotic infection or intra-amniotic inflammation in a subset of patients with preterm labor and intact membranes. American journal of obstetrics and gynecology. 2019. Vol. 221. P. 142.; Gravett M.G. Successful treatment of intraamniotic infection/inflammation: a paradigm shift. American journal of obstetrics and gynecology. 2019. Vol. 221, № 2. P. 83-85].

Проблема систематизации подходов к ведению женщин с субклинической ВМИ остается актуальной, поскольку непосредственно касается перинатальных исходов. Создание стандартизированного алгоритма для осуществления комплексного подхода к проведению ранних диагностических и лечебных мероприятий является перспективным направлением для профилактики ЭРПР.

Цель исследования

На основании клинико-иммунологического исследования улучшить диагностику субклинически протекающей внутриматочной инфекции у беременных женщин и обосновать целесообразность применения системной антибактериальной терапии для профилактики спонтанных экстремально ранних преждевременных родов.

Задачи исследования

1. Определить особенности течения беременности, перинатальные исходы и частоту морфологически верифицированной внутриматочной инфекции у женщин со спонтанными экстремально ранними преждевременными родами, начавшимися с развития регулярной родовой деятельности при интактных плодных оболочках или с преждевременного их разрыва.
2. Выявить особенности анамнеза, течения беременности и иммунологического статуса у женщин с умеренным и высоким риском наличия внутриматочной инфекции.
3. Определить диагностическую ценность иммунологических показателей цервикальной слизи (ММР-8, НМGB1, МІР-1b) у женщин с риском наличия внутриматочной инфекции во II триместре беременности.
4. Обосновать необходимость и оценить эффективность применения системной антибактериальной терапии у беременных женщин с субклинической внутриматочной инфекцией во II триместре беременности для профилактики спонтанных экстремально ранних преждевременных родов.

Методология и методы исследования

Работа носит характер ретроспективного и проспективного когортного исследования. Настоящее диссертационное исследование основано на общенаучной методологии, базирующейся на интегральном подходе с использованием общенаучных и специфических методов.

Для проведения настоящей работы использован комплексный подход, включающий клинические, лабораторные, инструментальные, морфологические, статистические методы. Все исследования проводились с учетом требований международных и российских законодательных актов об юридических и этических принципах медико-биологических исследований у человека.

Степень достоверности, апробация результатов, личный вклад автора

Достоверность результатов подтверждена достаточным количеством наблюдений с использованием современных методов обследования и статистической обработки данных.

Основные результаты исследования были представлены на VI Южно-Уральском конгрессе врачей акушеров-гинекологов, неонатологов, анестезиологов-реаниматологов, специалистов ультразвуковой пренатальной диагностики (Челябинск, 2018); на VII Южно-Уральском конгрессе врачей акушеров-гинекологов, неонатологов, анестезиологов-реаниматологов, специалистов ультразвуковой пренатальной диагностики (Челябинск, 2019); на VII Общероссийской конференции с международным участием «Перинатальная медицина: от прегравидарной подготовки к здоровому материнству и детству (Москва, 2021).

Автор непосредственно участвовал на всех этапах выполнения настоящей работы. Коллективно с научными руководителями определены цель и задачи, сформулированы выводы и практические рекомендации. Диссертант самостоятельно и в соавторстве представил полученные результаты исследования в научных публикациях и публичных устных докладах. Автором лично выполнен анализ и интерпретация клинических, лабораторных, инструментальных и морфологических данных, их систематизация и статистическая обработка.

Положения, выносимые на защиту

1. У женщин со спонтанными экстремально ранними преждевременными родами в 100% случаев при морфологическом исследовании последов регистрируются признаки внутриматочной инфекции. У 81,9% пациенток во время беременности, закончившейся спонтанными экстремально ранними преждевременными родами, имеет место сочетание не менее трёх критериев риска наличия внутриматочной инфекции (отягощённый акушерско-гинекологический анамнез, стойкая угроза прерывания беременности, цервицит, структурные изменения фето-плацентарного комплекса, нарушение маточно-плодового кровотока).
2. Исследование уровня иммунологических маркеров: MMP-8, MIP-1b, HMGB1 в цервикальной слизи расширяет возможности неинвазивной диагностики субклинически протекающей внутриматочной инфекции во II триместре беременности.
3. Применение системной антибактериальной терапии у беременных женщин с субклинической внутриматочной инфекцией снижает риск экстремально ранних преждевременных родов.

Научная новизна

На основании морфологического и бактериологического исследования последов установлено, что у женщин со спонтанными экстремально ранними преждевременными родами в 100% случаев верифицируется внутриматочная инфекция, при этом статистически значимо чаще отмечается более высокая степень вовлеченности в воспалительный процесс тканей последа по сравнению с пациентками со своевременными родами.

Определены особенности течения беременности, структуры цервикагинальных инфекций и осложнений раннего неонатального периода новорожденных у женщин со спонтанными экстремально ранними преждевременными родами в зависимости от варианта их начала (с развития спонтанной родовой деятельности при интактных плодных оболочках или с преждевременного их разрыва).

Предложены новые подходы к неинвазивной диагностике субклинической ВМИ. Доказана возможность использования с этой целью таких иммунологических показателей как MMP-8, MIP-1b, HMGB1 в цервикальной слизи и определены их диагностически значимые концентрации.

Установлены корреляционные связи изучаемых маркеров (MMP-8, HMGB1, MIP-1b) с исследуемыми показателями периферической крови и цервикальной слизи, а также с акушерскими исходами и результатами морфологического исследования последов.

Доказана эффективность применения системной антибактериальной терапии у беременных женщин с субклинической ВМИ с расчетом относительного риска преждевременных родов. При этом установлено снижение риска преждевременных родов в 2 раза, риска экстремально ранних преждевременных родов – в 10 раз.

Теоретическая и практическая значимость работы

Подтверждена роль ВМИ в генезе спонтанных ЭРПР. Расширено представление об особенностях течения беременности у женщин с субклинической ВМИ.

Модернизирован алгоритм ведения беременных с умеренным и высоким риском наличия ВМИ, использование которого позволяет своевременно провести диагностические и лечебные мероприятия во II триместре беременности. Применение неинвазивных маркеров, таких как MMP-8, HMGB1, MIP-1b в цервикальной слизи в комплексе с клинко-лабораторными и инструментальными методами дает возможность обосновать диагноз субклинической ВМИ и своевременно назначить системную антибактериальную терапию.

Внедрение результатов исследования в практику

Результаты данного исследования используются в практической деятельности ГБУЗ «Областной перинатальный центр», г. Челябинска и Клиники ФГБОУ ВО ЮУГМУ, а также внедрены в учебный процесс на кафедре Акушерства и гинекологии, кафедре Микробиологии, вирусологии, иммунологии и клинической лабораторной диагностики ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России.

Публикации

По теме диссертации опубликовано 8 научных работ, общим объемом 1,63 печатных листа в том числе 7 статей в рецензируемых научных журналах и изданиях для опубликования основных научных результатов диссертации, из них 1 статья опубликована в журнале, входящем в международные базы данных и системы цитирования (Scopus). По материалам исследования оформлена заявка на изобретение «Способ диагностики внутриматочной инфекции у женщин во II триместре беременности» №2021110454 от 13.04.2021.

Объем и структура диссертации

Диссертационная работа представлена введением, обзором литературы, описанием материалов и методов исследования, главами собственных исследований, заключением, выводами, практическими рекомендациями и списком литературы, включающим 266 источников, из которых 104 отечественных и 162 зарубежных. Текст иллюстрирован 3 рисунками и 65 таблицами.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы

В ходе решения поставленных задач работа проводилась в несколько этапов и имела характер ретроспективного и проспективного сравнительного исследования. Ретроспективный этап включал 204 пациентки, проспективный – 102 пациентки.

Исследования осуществлялись в период 2017–2020 годы на базах ГБУЗ «Областной перинатальный центр» г. Челябинска, НИИ иммунологии ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России.

Диссертационная работа проводилась с учетом требований международных и российских законодательных актов об юридических и этических принципах медико-биологических исследований у человека.

Протокол настоящего исследования соответствовал международным этическим нормам и одобрен этическим комитетом ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России (№11 от 09.11.2013 и №2 от 24.02.2021).

Все женщины были проинформированы о цели и дизайне исследования. Получено информированное согласие пациенток на участие в исследовании.

Работа состояла из трёх этапов.

На I этапе проведено ретроспективное исследование 10201 историй родов за 2017 – 2018 годы (сплошная выборка), в результате которого выявлено 94 случая спонтанных экстремально ранних преждевременных родов (ЭРПР), закончившихся живорождением.

Из 94 пациенток с ЭРПР были сформированы 2 группы: I группа – 41 женщина с преждевременным разрывом плодных оболочек (ПРПО), II группа – 53 женщины, роды у которых начались с регулярной родовой деятельности при интактных плодных оболочках. III группа была также сформирована методом сплошной выборки в ходе ретроспективного анализа, в неё вошли 50 пациенток со своевременными родами.

Критерии включения в I и II группу: пациентки со спонтанными ЭРПР (22-27 недель 6 дней), закончившимися живорождением; в III группу - пациентки со своевременными родами.

Критерии исключения на I этапе: индуцированные ЭРПР; мертворождение на сроках 22 недель - 27 недель 6 дней; многоплодная беременность; беременность после ВРТ.

На II этапе проводилось когортное проспективное исследование, включившее 60 беременных женщин с риском наличия ВМИ и 20 женщин с нормальным течением беременности. Все женщины прошли комплексное обследование. Риск наличия ВМИ оценивался во II триместре беременности на сроке 16–24 недели на основании 5-бальной шкалы, предложенной Долгушиной В.Ф. и Курносенко И.В. (2017 год). Данная шкала позволяет выделить пациенток с умеренным и высоким риском наличия ВМИ во время беременности. К критериям шкалы, каждый из которых оценивается в 1 балл, относятся: отягощенный акушерско-гинекологический анамнез, наличие цервицита, стойкая угроза прерывания беременности, изменения фето-плацентарного комплекса при ультразвуковом исследовании, нарушение маточно - плодового кровотока. Сумма 3 балла расценивается как умеренный риск наличия ВМИ; сумма 4-5 баллов – как высокий. Высокий риск согласно предложенной шкале в последующем в 88,9–100% случаев подтверждается морфологическими признаками ВМИ в последах. Учитывая эти данные, женщин, набравших по 5-бальной шкале сумму 4-5 баллов можно рассматривать как пациенток с субклинически протекающей ВМИ.

На II этапе были сформированы три группы:

- группа А: 32 женщины с умеренным риском наличия ВМИ (не менее 3 баллов по шкале)
- группа В: 28 женщин с высоким риском наличия ВМИ (не менее 4-5 баллов по шкале)
- группа контроля – 20 пациенток с нормальным течением беременности.

Критерии включения на II этапе в группы А и В: женщины на сроке 16–24 недели беременности с умеренным и высоким риском наличия ВМИ по 5-бальной шкале, не получавшие антибактериальную терапию. Группу контроля составили женщины с нормальной беременностью.

Критерии исключения на II этапе: индуцированная беременность, многоплодная беременность, наличие инфекционных заболеваний (ВИЧ – инфекция, вирусный гепатит, острый генитальный герпес), соматическая патология в стадии декомпенсации; аутоиммунные заболевания, алкоголизм и наркомания в анамнезе.

На III этапе работы проведено клиническое исследование с «историческим контролем» 110 беременных с субклинически протекающей ВМИ. Было сформировано 2 группы.

Основную группу составили 50 беременных женщин с субклинически протекающей ВМИ, которым во II триместре назначалась системная антибактериальная терапия. В данную группу вошли 28 женщин, у которых в ходе проспективного исследования на II этапе работы была установлена сумма 4-5 баллов по 5-бальной шкале, что расценивалось как высокий риск наличия ВМИ или субклинически протекающая ВМИ. Также в основную группу были взяты еще 22 беременные женщины, отобранные при дополнительном проспективном исследовании.

Критериями включения в дополнительное проспективное исследование было наличие у беременной женщины во II триместре суммы 3 балла по 5-бальной шкале. У отобранных по данному критерию женщин проводилось исследование уровней трёх показателей в цервикальной слизи (ММР-8, НМGB1, МР-1b). Из 30 пациенток, взятых в дополнительное проспективное исследование, только у 22 женщин определялись диагностически значимыми уровни всех трех показателей: ММР-8 (>17 нг/мл), НМGB1 ($>6,25$ нг/мл), МР-1b ($>8,3$ пг/мл), расцененные нами как доказательство высокого риска наличия ВМИ или субклинически протекающую ВМИ.

Группу сравнения составили 60 женщин с субклинически протекающей ВМИ, которым системная антибактериальная терапия во время беременности не проводилась. Группа сравнения была сформирована в результате ретроспективного анализа методом сплошной выборки, проведённого на I этапе работы и представляла собой группу «исторического контроля». В данной группе диагноз субклинически протекающей ВМИ ретроспективно подтверждался наличием 4-5 баллов по 5-бальной шкале и результатами морфологического исследования последов.

Критерии исключения на III этапе: индуцированная, многоплодная беременность, наличие инфекционных заболеваний (ВИЧ – инфекция, вирусный гепатит, острый генитальный герпес), соматическая патология в стадии декомпенсации, аутоиммунные заболевания.

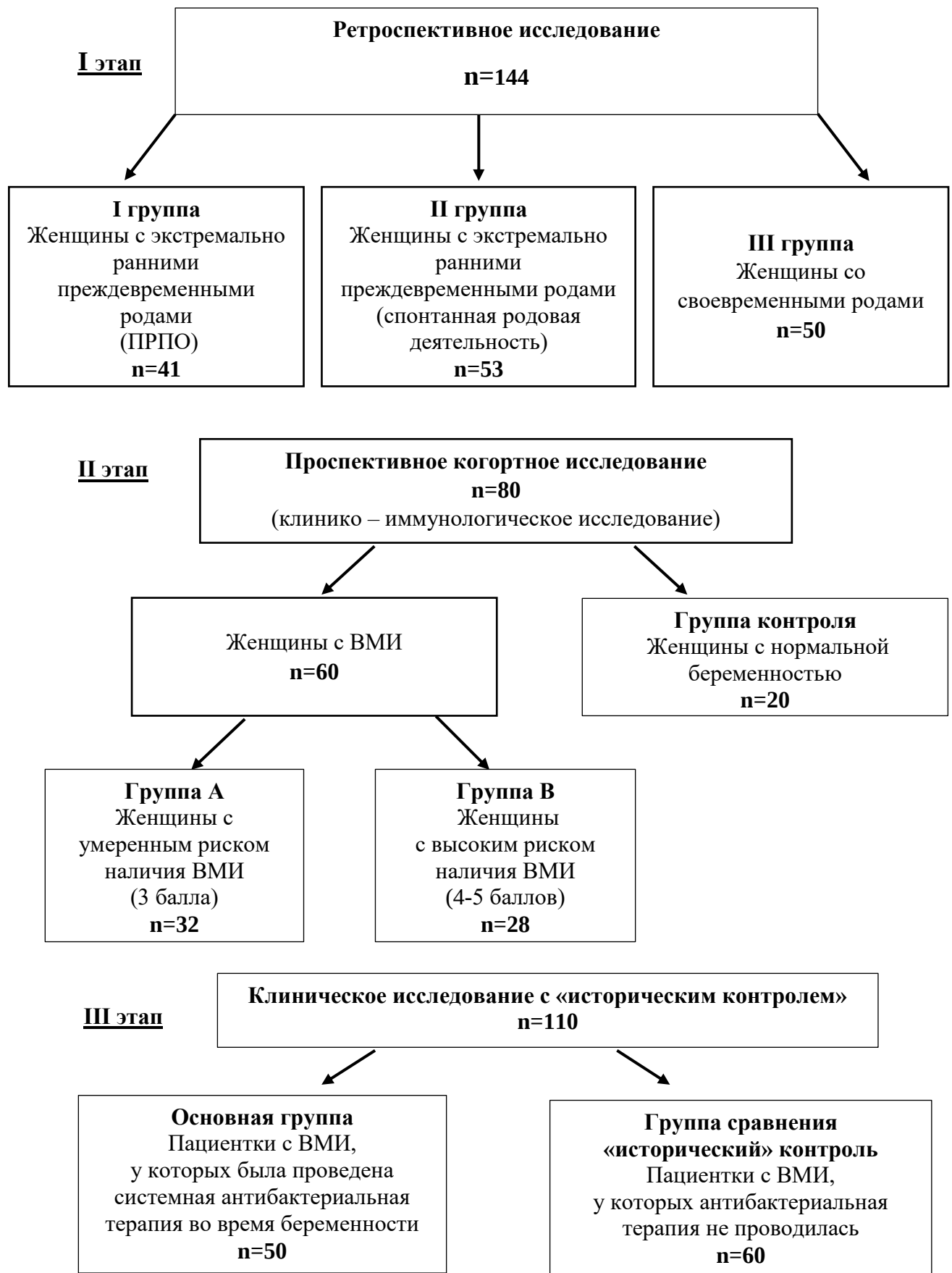


Рисунок 1- Дизайн исследования

Результаты исследования и их обсуждения

Задачей первого этапа работы было определить особенности течения беременности, перинатальные исходы и частоту морфологически верифицированной внутриматочной инфекции у женщин со спонтанными ЭРПР, начавшимися с развития регулярной родовой деятельности при интактных плодных оболочках или с преждевременного их разрыва.

Для решения поставленной задачи был проведен ретроспективный анализ 94 случаев спонтанных ЭРПР, взятых методом сплошной выборки. 94 пациентки были разделены на группы: I группа – 41 женщина, у которых роды начались с ПРПО; II группа – 53 женщины, роды у которых начались со спонтанной родовой деятельности при интактных оболочках. III группа включала 50 пациенток, беременность у которых закончилась своевременными родами.

Были изучены клинико-анамнестические данные, соматический статус, особенности течения беременности, результаты микробиологического исследования отделяемого влагалища и шейки матки, перинатальные исходы, заключения гистологического исследования последов.

По результатам исследования, у женщин со спонтанными ЭРПР вне зависимости от варианта их начала (с ПРПО или с развития спонтанной родовой деятельности при интактных оболочках) по сравнению с контрольной группой статистически чаще имел местоотягощенный акушерско-гинекологический анамнез: преждевременные роды, самопроизвольные выкидыши, неразвивающаяся беременность, воспалительные заболевания верхнего отдела репродуктивного тракта.

При изучении особенностей течения беременности было выявлено, что у пациенток II группы (начало родов со спонтанной родовой деятельности при интактных оболочках) статистически значимо чаще (45,3%) диагностировалась стойкая угроза прерывания с первого триместра по сравнению с I (22%; $p=0,019$) и III (10%; $p<0,0001$) группами. Истмико-цервикальная недостаточность (ИЦН) была установлена статистически значимо чаще в I группе (22%), по сравнению с III (4%) группой ($p=0,009$).

При анализе структуры генитальной инфекции выявлено, что в группах женщин со спонтанными ЭРПР не было ни одного случая нормоценоза. В группе сравнения нормоценоз имел место в 42% случаев ($p<0,0001$). Были установлены статистически значимые отличия между группами с двумя вариантами начала ПР по частоте встречаемости различных форм генитальной инфекции. Так, в группе, где ПР начались с развития регулярной родовой деятельности преобладали воспалительные процессы нижнего отдела гениталий (вагиниты, цервициты и их сочетания). В группе, где ПР начались с ПРПО статистически чаще выявлялись дисбиотические процессы, в том числе бактериальный вагиноз. По результатам микробиологического исследования в I группе *Gardnerella vaginalis* в диагностически значимом титре выявлялась статистически значимо чаще, чем во II и III группах ($p=0,023$) [1,4].

В группах женщин со спонтанными ЭРПР при проведении ультразвукового исследования статистически чаще, чем в III группе выявлялись изменения структуры плаценты в виде ее утолщения, расширения межворсинчатых пространств, наличия кист и кальцинатов, что можно расценивать как проявления инфицирования маточно-плацентарного комплекса.

Среди новорожденных у пациенток I и II групп с ЭРПР в большом количестве наблюдений был диагностирован бактериальный сепсис (22% и 24,5% соответственно), имели место случаи неонатальной смерти (39% и 41,5% соответственно). В III группе данные осложнения не наблюдались.

При анализе гистологических заключений последов было установлено, что при спонтанных ЭРПР воспалительные изменения в последах регистрировались в 100% случаев, тогда как при своевременных родах – в 36% ($p<0,0001$). При этом в обеих группах женщин с ЭРПР по сравнению с III группой, статистически чаще были обнаружены мембранит и мембранит с фуникулитом ($p<0,0001$). Данные формы были преобладающими в обеих группах женщин с ЭРПР, тогда как в группе со своевременными родами преимущественно выявлялись базальный децидуит и хориодецидуит. Воспалительная реакция в пределах децидуальной и

хориальной пластинок может быть ответом на повреждение тканей последа в родах. При бактериологическом исследовании последов у женщин с ЭРПР в 81,9% случаев была обнаружена условно-патогенная микрофлора.

Таблица – 1. Результаты морфологического исследования последов

Форма	I группа (n=41)	II группа (n=53)	III группа (n=50)	Значимость (критерий χ^2 Пирсона)	Значимость различий межгрупповые сравнения
Воспалительные изменения в плаценте	41 (100,0%)	53 (100,0%)	18 (36,0%)	<0,0001	p1-3<0,0001 p2-3<0,0001
1. Поражение плаценты:					
Базальный децидуит	1 (2,4%)	2 (3,8%)	6 (33,3%)	0,111	
Базальный децидуит, виллузит	1 (2,4%)	2 (3,8%)	4 (22,2%)	0,423	
2. Поражение плодных оболочек:					
Хориодецидуит	5 (12,2%)	11 (20,8%)	4 (22,2%)	0,162	
Мембранит	18 (43,9%)	24 (45,3%)	3 (16,7%)	<0,0001	p1-3<0,0001 p2-3<0,0001 p1-2=0,894
3. Сочетанные поражения плаценты, оболочек, пуповины:					
Базальный и париетальный децидуит	1 (2,4%)	3 (5,7%)	1 (5,5%)	0,546	
Мембранит, фуникулит	14 (34,1%)	10 (18,9%)	-	<0,0001	p1-3<0,0001 p2-3=0,063 p1-2=0,054
Плацентит	1 (2,4%)	1 (1,9%)	-	0,568	

Обобщая полученные результаты, можно сделать вывод, что морфологические изменения в последах, установленные у женщин с ЭРПР, указывали на более высокую степень вовлеченности тканей последа в воспалительный процесс по сравнению с таковыми при своевременных родах.

По результатам исследования можно предположить два варианта развития ВМИ у женщин с ЭРПР.

При ПРПО (I группа) разрушение плодных мембран не сопровождалось сократительной активностью матки в силу отсутствия интраамниального воспаления. В данной группе предполагается развитие вторичного инфицирования на фоне длительного безводного периода. Предрасполагающим фактором к ПРПО являлось наличие дисбиотического процесса в нижнем отделе гениталий.

Во II группе, в которой ЭРПР начались со спонтанной родовой деятельности при интактных оболочках, по-видимому, имела место ранняя реализация ВМИ с ярко выраженной провоспалительной реакцией в маточно-плацентарном компортементе. Основными причинами ее развития в этом случае могут быть как восходящее инфицирование при наличии

цервикагинальных инфекций, так и персистенция возбудителей в эндометрии при хроническом эндометрите. Установлено, что женщины из II группы статистически значимо чаще имели в анамнезе перенесённые воспалительные процессы верхних отделов половых органов (41,5%) по сравнению с I группой (22%; $p < 0,0001$).

Таким образом, при ретроспективном анализе историй родов было установлено, что женщины со спонтанными ЭРПР по сравнению с женщинами из группы со своевременными родами, статистически значимо чаще имели ОАГА, стойкую угрозу прерывания беременности, инфекционные процессы в нижнем отделе репродуктивного тракта, структурные изменения в плаценте по данным УЗИ.

Полученные нами результаты полностью коррелируют с ранее предложенными критериями риска наличия ВМИ у беременных женщин (В.Ф. Долгушина и И.В. Курносенко, 2017 год). 5-бальная шкала, созданная на основании результатов клинико-анамнестического, лабораторного и инструментального обследования позволяет диагностировать наличие ВМИ во время беременности по сумме пяти критериев, каждому из которых присваивается 1 балл: отягощённый акушерско-гинекологический анамнез; стойкая угроза прерывания; наличие цервицита; изменения фето-плацентарного комплекса при УЗИ; нарушение маточно-плодового кровотока. Применение указанной шкалы в практической деятельности позволяет выделить степени риска наличия ВМИ у беременных женщин. Высокая степень риска (сумма 4-5 баллов) в 88,9–100% случаев в последующем подтверждается морфологическими признаками ВМИ в последах и, следовательно, требует своевременного назначения этиопатогенетической терапии во время беременности [7].

Проведен анализ частоты встречаемости прогностических критериев риска ВМИ по 5-бальной шкале у женщин сравниваемых групп. У 50% женщин с ЭРПР по данным комплексного обследования выявлялся умеренный риск (сумма 3 балла), у 31,9% - высокий риск наличия ВМИ (сумма 4-5 баллов), что было статистически значимо чаще по сравнению женщинами со своевременными родами. При этом высокий риск наличия ВМИ регистрировался статистически значимо чаще в группе женщин с ЭРПР, начавшимися со спонтанной родовой деятельности при интактных плодных оболочках по сравнению с пациентками из других групп.

Говоря о своевременном назначении антибактериальной терапии, необходимо отметить, что сумму 4-5 баллов по предложенной шкале, как правило, возможно получить только после комплексного обследования беременной к концу II-го или в III-м триместре, когда будет предоставлена информация о состоянии фето-плацентарного комплекса. Обычно во II триместре, когда в силу анатомо-физиологических особенностей появляются предрасполагающие условия для восходящего инфицирования, пациентки из группы риска имеют не более 3-х критериев по предложенной шкале. Именно данная категория женщин требует повышенного внимания для проведения ранних лечебно-диагностических мероприятий с целью профилактики осложнений, ассоциированных с ВМИ.

В связи с вышесказанным, на втором этапе работы нам представился интерес изучить особенности течения II триместра беременности у женщин с умеренным и высоким риском наличия ВМИ (по шкале прогнозирования), а также расширить подходы к неинвазивной диагностике данного осложнения во II триместре беременности.

Согласно данным зарубежных авторов, при ПР, ассоциированных с интраамниальной инфекцией, отмечается увеличение в амниотической жидкости концентрации таких иммунологических показателей, как матриксная металлопротеиназа-8 (MMP-8), негистоновый ядерный белок (HMGB1), макрофагальный белок воспаления (MIP-1b). Поскольку забор околоплодных вод путем амниоцентеза является инвазивным методом, для нас представляло интерес изучение уровня данных показателей в цервикальной слизи.

Негистоновый ядерный белок (HMGB1) или амфотерин является белком, экспрессируемым почти в каждом типе клеток в ответ на бактериальные продукты, цитокины или любое повреждение ткани. HMGB1 считается прототипом алармина, то есть эндогенных молекул, сигнализирующих о повреждении клеток любой природы. HMGB1 был

идентифицирован в эпителиальных клетках амниона, миофибробластах, макрофагах хориальных и амниотических мембран, а также в стромальных клетках пуповины. Было обнаружено, что интраамниальная инфекция или воспаление при ПР ассоциировалась с 3-кратным увеличением концентрации HMGB1 в амниотической жидкости. Как правило, повышение концентрации HMGB1 может отсутствовать на ранней стадии воспалительного ответа, тогда как при длительном воздействии инфекционных триггеров HMGB1 становится маркером системного воспаления.

ММР-8 является центральным медиатором как острого, так и хронического воспаления. Повышенные уровни ММР-8 в амниотической жидкости связаны с ПР, ПРПО и микробной инвазией в амниотическую полость. Рост нейтрофильной ММР-8 сопровождает процессы ремоделирования шейки матки, так как металлопротеиназы участвуют в механизмах катаболизма шеечного коллагена.

Провоспалительные цитокины MIP1-a и MIP1-b являются специфическими маркерами бактериальной инфекции.

Для решения поставленных задач на втором этапе работы было проведено когортное проспективное исследование 60 беременных женщин с риском наличия ВМИ. Комплексное обследование проводилось на сроке 16–24 недели с использованием 5-бальной шкалы. Сумма 3 балла расценивалась как умеренный риск наличия ВМИ; сумма 4-5 баллов – как высокий. Были сформированы две группы. В группу А вошли 32 пациентки с умеренным риском наличия ВМИ; в группу В – 28 женщин с высоким риском наличия ВМИ.

При сравнительном анализе беременных с умеренным и высоким риском наличия ВМИ не было установлено значимых отличий по таким показателям, как возраст, социальный статус, паритет, акушерско-гинекологический анамнез. В обеих группах акушерско-гинекологический анамнез был отягощён репродуктивными потерями и искусственными абортами. В группе А в анамнезе у женщин чаще были искусственные аборты (34,4%) и самопроизвольные выкидыши (31,3%), в группе В – искусственные аборты (50%) и неразвивающаяся беременность (35,7%).

Угроза прерывания беременности в I триместре регистрировалась у 68,8% пациенток группы А, у 78,6% - группы В; во II триместре у 90,6% - группы А и у 89,3% - группы В. Стойкая угроза прерывания на протяжении всей беременности имела место у 81,3% женщин группы А и у 96,4% - группы В ($p = 0,068$).

По данным микробиологического исследования материала влагалища и шейки матки у большинства женщин обеих групп был выявлен воспалительный процесс в шейке матки. В группе с умеренным риском наличия ВМИ цервицит был зарегистрирован в 93,8% случаев, в группе с высоким риском наличия ВМИ – в 96,5%. Обращало на себя внимание статистически значимо более высокая частота встречаемости представителей факультативно-анаэробной флоры (сем. *Enterobacteriaceae*) у пациенток группы В – 35,7% по сравнению с группой А – 6,3% ($p=0,004$) [3].

Нарушения маточного-плодового кровотока, по данным доплерометрии, регистрировались в группе высокого риска наличия ВМИ в 50% случаев, тогда как в группе умеренного риска наличия ВМИ – только в 6,3% случаев ($p<0,001$). Изменения структуры плаценты наблюдались в обеих группах в небольшом проценте случаев – 6,3% и 10,7% соответственно. Маловодие регистрировалось чаще в группе В (39,3%), чем в группе А (18,8%; $p=0,078$). Частота задержки роста плода не отличалась в обеих группах.

Таким образом, статистически значимые отличия между группами были установлены только по результатам дополнительного инструментального обследования – УЗИ и доплерометрии. У каждой второй пациентки из группы высокого риска наличия ВМИ регистрировались нарушения маточного-плодового кровотока, что является ранним проявлением плацентарных нарушений. При этом ВМИ можно рассматривать как одну из возможных причин формирования плацентарной недостаточности.

В группе с умеренным риском наличия ВМИ самым частым сочетанием трех из пяти критериев по 5-бальной шкале было наличие ОАГА, цервицита и стойкой угрозы прерывания беременности. Данное сочетание имело место в 56,3% случаев.

Для расширения возможностей диагностики субклинической ВМИ во II триместре беременности было решено провести поиск дополнительных маркеров. С этой целью у всех женщин, имеющих в сумме по 5-бальной шкале не менее 3-х баллов на сроках 16–24 недели были оценены показатели крови и цервикальной слизи. Группу контроля составили 20 женщин с нормальной беременностью, у которых отсутствовала инфекционная патология влагалища и шейки матки. Полное иммунологическое обследование прошли 80 женщин.

В периферической крови подсчитывалось общее количество лейкоцитов, лейкоцитарная формула и уровень С-реактивного белка.

В группе А средний показатель общего количества лейкоцитов в периферической крови составил $11,3 \times 10^9$ /л, в группе В – $12,1 \times 10^9$ /л, тогда как в группе контроля он был статистически значимо ниже – $9,9 \times 10^9$ /л ($p < 0,0001$). Количество палочкоядерных нейтрофилов в А и В группах было представлено средним показателем $6,41 \pm 0,56$ и $7,39 \pm 0,90$ соответственно, что было статистически значимо выше чем в группе контроля – $3,8 \pm 0,30$ ($p < 0,0001$). Средний уровень С-реактивного белка в группе А был $15,34 \pm 1,61$ мг/л, в группе В – $15,79 \pm 1,55$ мг/л, в контрольной группе – $2,2 \pm 0,65$ ($p < 0,0001$).

В цервикальной слизи у беременных женщин сравниваемых групп было оценено общее количество лейкоцитов, фагоцитарная функция нейтрофилов, внутриклеточная кислородзависимая бактерицидность с помощью спонтанного и индуцированного НСТ-теста, лизосомальная активность, число живых и мёртвых нейтрофилов, уровень НВЛ, апоптоз.

Установлено, что общее количество лейкоцитов в цервикальной слизи было статистически выше у женщин с высоким риском наличия ВМИ по сравнению с женщинами с умеренным риском наличия ВМИ ($p = 0,011$) и с группой контроля ($p < 0,0001$). При анализе лизосомальной активности было выявлено значимое увеличение данного показателя у пациенток из групп умеренного и высокого риска наличия ВМИ по сравнению с группой контроля ($p = 0,001$). Также у пациенток групп А и В по сравнению с группой контроля было статистически значимо выше уровень НВЛ в цервикальной слизи ($p < 0,0001$). Статистически значимых отличий между группами по активности и интенсивности фагоцитоза нейтрофилов цервикальной слизи установлено не было. При этом в группе контроля статистически значимо выше, чем в А и В группах были показатели НСТ индуцированной активности ($p = 0,018$) и число живых нейтрофилов ($p = 0,001$).

Таким образом, у женщин с риском наличия ВМИ (А и В группы) были выявлены статистически значимые отличия по общему количеству лейкоцитов, палочкоядерных нейтрофилов и уровню С-реактивного белка в крови по сравнению с группой контроля. В цервикальной слизи у женщин из группы А и группы В все показатели отражали общую тенденцию изменений, характерных для длительно текущего воспалительного процесса – повышенную активность нейтрофилов на фоне снижения их функционального резерва.

При оценке в цервикальной слизи уровня интересующих нас маркеров (ММР-8, МІР-1b, НМGB1) было установлено, что их концентрации статистически значимо повышались у пациенток с умеренным и высоким риском наличия ВМИ по сравнению с группой контроля.

Таблица 2 – Содержание MMP-8, MIP-1b, HMGB1 в цервикальной слизи у обследованных женщин

Показатель		Группа А (умеренный риск наличия ВМИ) (n=32)	Группа В (высокий риск наличия ВМИ) (n=28)	Группа контроля (n = 20)	Р, Краскелла – Уолиса	Р, Mann-Whitney
MMP-8, нг/мл	Me (Q ₁ ...Q ₃)	21,25 (4,79...40,14)	30,44 (7,39...38,32)	13,09 (0,64...15,9)	0,002	p1-3=0,009 p2-3<0,0001 p1-2=0,514
	M±m	22,15±2,92	25,96±2,95	9,87±1,65		
MIP -1b, пг/мл	Me (Q ₁ ...Q ₃)	10,2 (6,2...24,96)	10 (6...21)	6,42 (4,05...7,73)	0,02	p1-3=0,004 p2-3=0,001 p1-2=0,270
	M±m	20,52±5,31	17±10	5,83±0,51		
HMGB1, нг/мл	Me (Q ₁ ...Q ₃)	6,94 (5,47...17,7)	11,22 (6,95...49,4)	4,82 (3,12...6,12)	< 0, 0001	p1-3=0,003 p2-3<0,0001 p1-2= 0,151
	M±m	16,84±4,36	26,09±5,47	4,62±0,44		

Была изучена диагностическая ценность MMP-8, MIP-1b, HMGB1 с помощью ROC-анализа и расчёта показателей чувствительности и специфичности теста. При поиске точек разделения мы в большей степени ориентировались на показатель специфичности теста, величина которого более 70% указывает на возможность использования тестов в клинической практике [5].

Таблица 3– Диагностическая ценность уровня сигнальных молекул в цервикальной слизи

Показатель	Площадь под кривой	Стандартная ошибка площади под кривой	Значимость
MMP -8	0,814	0,051	<0,0001
MIP-1b	0,699	0,063	0,01
HMGB1	0,804	0,053	<0,0001

Таблица 4 – Чувствительность и специфичность уровня **MMP-8** в цервикальной слизи

Показатель	Критерий	Чувствительность	Специфичность
MMP -8	>17 нг/л	80%	70,2%

Таблица 5 – Чувствительность и специфичность уровня **MIP-1b** в цервикальной слизи

Показатель	Критерий	Чувствительность	Специфичность
MIP-1b	>8,3 пг/мл	90%	51%

Таблица 6 – Чувствительность и специфичность **HMGB1** в цервикальной слизи

Показатель	Критерий	Чувствительность	Специфичность
HMGB1	>6,25 нг/мл	85%	70,2%

Определено, что в качестве значимых тестов (площадь под кривой>0,7) для диагностики субклинической ВМИ у беременных женщин могут быть использованы иммунологические показатели в цервикальной слизи MMP-8>17 нг/л (чувствительность – 80%, специфичность – 70,2%), MIP-1b>8,3 пг/мл (чувствительность – 90%, специфичность – 51%), HMGB1>6,25 нг/мл (чувствительность – 85%, специфичность – 70,2%).

Была рассчитана чувствительность и специфичность при одновременном использовании данных иммунологических маркеров. Чувствительность всех трех показателей составила 87,5%, специфичность – 100%.

Таблица 7 – Чувствительность и специфичность трех показателей (MMP-8, MIP-b, HMGB1) в цервикальной слизи

Показатель	Чувствительность	Специфичность
MMP-8 (>17 нг/л)+MIP-1b (>8,3 пг/мл)+ HMGB1 (>6,25 нг/мл)	87,5%	100%

Высокая чувствительность (87,5%) и специфичность (100%) одновременного повышения уровня всех трех иммунологических показателей доказывает целесообразность использования их в качестве диагностических маркеров субклинически протекающей ВМИ. В группе А (у женщин с умеренным риском) повышение концентрации всех трёх иммунологических маркеров было установлено у 24 женщин (75% случаев), в группе В (у женщин с высоким риском) – у 28 женщин (100% случаев).

Таким образом, в качестве значимых тестов (площадь под кривой $> 0,7$) для диагностики субклинической ВМИ у беременных женщин могут быть использованы иммунологические показатели в цервикальной слизи $\text{MMP-8} > 17$ нг/л, $\text{MIP-1b} > 8,3$ пг/мл, $\text{HMGB1} > 6,25$ нг/мл.

На проспективном этапе работы всем пациенткам с высоким риском наличия ВМИ (группа В) назначалась системная антибактериальная терапия, в связи с чем данная группа пациенток была взята на III этап диссертационного исследования.

Пациенткам группы А системная антибактериальная терапия на данном этапе работы не проводилась. В дальнейшем у этих женщин был проведен анализ течения III триместра беременности и перинатальных исходов. В 18,8% случаев у женщин из группы А были выявлены нарушения маточно-плодового кровотока, в 12,5% – изменения фето-плацентарного комплекса, в 6,3% – стойкая угроза прерывания беременности.

В группе А своевременными родами беременность закончилась у 23 (71,9%), преждевременными – у 9 (28,1%) женщин. При этом структура ПР была представлена: ЭРПР (22 – 27 недель 6 дней) – 3 (33,3%); ранними ПР (28 недель – 31 недели 6 дней) – 2 (22,2%); ПР (32 недель до 33 недель и 6 дней) – 2 (22,2%); поздними ПР (34 недели – 36 недель и 6 дней) – 2 (22,2%).

Проведён анализ заключений морфологического исследования последов у пациенток группы А. Воспалительные изменения в последах регистрировались в 75% случаев. При этом в 33,3% случаев был установлен хориодецидуит, в 25% – сочетанное поражение базальной и париетальной пластинки, в 20,8% – базальный децидуит, в 16,7% – мембранит, в 4,2% – сочетание мембранита и фуникулита.

При сопоставлении результатов иммунологического и морфологического исследований было установлено, что у всех женщин с повышенными уровнями изучаемых маркеров в цервикальной слизи в последующем была морфологически верифицирована внутриматочная инфекция.

У женщин из группы А проведен корреляционный анализ между уровнями изучаемых маркеров (MMP-8 , HMGB1 , MIP-1b) и другими показателями цервикальной слизи, периферической крови, а также с перинатальными исходами и результатами морфологического исследования последов.

Было установлено, что MMP-8 имеет сильные корреляционные взаимосвязи с уровнем НВЛ, а также с ЭРПР и воспалительными процессами в последе. Были выявлены сильные положительные связи между HMGB1 и такими показателями как: общее количество лейкоцитов и палочкоядерных нейтрофилов; уровень С-реактивного белка в сыворотке крови; общее количество лейкоцитов и уровень НВЛ в цервикальной слизи. Также обнаружены прямые корреляции между уровнем HMGB1 и наличием воспалительных процессов в последе.

Установлено, что MIP-1b имеет сильную корреляцию с MMP-8 , уровнем С-реактивного белка в сыворотке крови и НВЛ в цервикальной слизи.

Таким образом, у всех женщин, имеющих в сумме по 5-бальной шкале не менее 3-х баллов (не менее 3-х критериев риска), целесообразно расширить объем обследования во II триместре беременности и оценить уровни предложенных маркеров (MMP-8 , MIP-1b , HMGB1) в цервикальной слизи. В случае одновременного повышения уровня данных иммунологических показателей, пациентки с умеренным риском наличия ВМИ должны быть отнесены к высокому риску наличия ВМИ.

Учитывая то, что в 88,9-100% случаев у пациенток с высоким риском наличия ВМИ (4-5 баллов) имеет место ее морфологическое подтверждение [2], диагноз субклинически протекающей ВМИ во время беременности этой категории женщин может быть поставлен без

дополнительного иммунологического обследования. У пациенток с умеренным риском наличия ВМИ (3 балла) диагноз субклинически протекающей ВМИ может быть поставлен только после получения результатов дополнительного иммунологического обследования, при котором будут получены диагностически значимые уровни маркеров цервикальной слизи (ММР-8 > 17 нг/л, МР-1b > 8,3 пг/мл, НМGB1 > 6,25 нг/мл).

Мы предлагаем использовать предложенные иммунологические показатели в качестве ориентиров при диагностике субклинической ВМИ, вместе с тем принимая во внимание, что данные уровни показателей в небольшом проценте случаев могут встречаться и у здоровых беременных. Иммунологические критерии необходимо использовать только в совокупности с другими клинико-лабораторными и инструментальными исследованиями.

На завершающем этапе работы для обоснования целесообразности применения антибактериальной терапии у беременных с субклинически протекающей ВМИ было проведено когортное проспективное исследование. В зависимости от проводимых лечебных мероприятий было сформировано 2 группы пациенток.

Основную группу составили 50 беременных женщин с субклинически протекающей ВМИ, которым во II триместре была проведена системная антибактериальная терапия. В данную группу вошли 28 женщин, у которых на II этапе работы была установлена сумма 4-5 баллов по 5-бальной шкале, что расценивалось как высокий риск наличия ВМИ или субклинически протекающая ВМИ. Также в основную группу были взяты еще 22 беременные женщины, отобранные при дополнительном проспективном исследовании. Критериями включения в дополнительное проспективное исследование было наличие у беременной женщины во II триместре суммы 3 балла по 5-бальной шкале и высокие уровни трёх иммунологических маркеров в цервикальной слизи. Из 30 пациенток, взятых в дополнительное проспективное исследование, только у 22 женщин определялись диагностически значимые уровни ММР-8 (> 17 нг/мл), НМGB1 (> 6,25 нг/мл), МР-1b (> 8,3 пг/мл), расцененные нами как доказательство высокого риска наличия ВМИ или субклинически протекающей ВМИ.

Группу сравнения составили 60 женщин с субклинической ВМИ, не получивших антибактериальную терапию во время беременности. Группа сравнения была сформирована в результате ретроспективного анализа методом сплошной выборки, проведённого на I этапе работы и представляла собой группу «исторического контроля». В данной группе диагноз субклинически протекающей ВМИ ретроспективно подтверждался наличием 4-5 баллов по 5-бальной шкале и морфологическим исследованием послеродового материала.

В качестве системной антибактериальной терапии применялись антибиотики из группы защищенных пенициллинов (Амоксициллин + Клавулановая кислота по 1000 мг x 2 раза в сутки) в течение 7 дней в сочетании с пробиотиками. Выбор препарата был обусловлен его широким спектром действия, безопасностью для плода (категория В по критериям FDA), хорошей переносимостью и высокой комплаентностью. В случае выявления таких истинных патогенов, как *Mycoplasma genitalium* к терапии был добавлен второй антибиотик – Джозамицин по 500 мг x 3 раза в сутки в течение 10 дней; в случае выявления *Chlamydia trachomatis* – Джозамицин по 500 мг x 3 раза в сутки в течение 7 дней. Переносимость антибактериальной терапии была хорошей, побочных явлений и аллергических реакций установлено не было.

По возрасту, клинико-анамнестическим данным, соматическому статусу, акушерско-гинекологическому анамнезу группы были сопоставимы и не имели статистически значимых различий. Также не было выявлено значимых статистических различий между группами по особенностям течения беременности и данным инфекционного скрининга. Кроме того, в сравниваемых группах не выявлено статистической разницы по назначению гестагенов, низкомолекулярных гепаринов, коррекции ИЦН.

После проведения антибактериальной терапии мы сравнили дальнейшее течение и исходы беременности у пациенток, которым была проведена антибактериальная терапия (основная группа) и пациенток из группы «исторического контроля», которым антибактериальная терапия не назначалась (группа сравнения).

Угрожающие преждевременные роды регистрировались у 16% пациенток основной группы и практически у каждой третьей пациентки – 31,7% из группы сравнения ($p=0,057$). Хроническая плацентарная недостаточность статистически значимо чаще – в 80% встречалась у беременных группы «исторического контроля», чем в основной группе (56%, $p=0,007$).

Своевременными родами в основной группе беременность закончилась у 37 (74%), преждевременными – у 13 (26%) женщин. В группе сравнения данные показатели статистически значимо отличались и составили: своевременные роды – в 23 (38,3%), преждевременные – в 37 (61,7%) случаев ($p<0,0001$). Структура ПР в сравниваемых группах (основная группа и группа сравнения) была представлена следующим образом: ЭРПР–1 (7,7%) и 12 (32,4%; $p=0,004$); ранние ПР – 1 (7,7%) и 8 (21,6%; $p=0,031$); ПР – 4 (30,8%) и 12 (32,4%; $p=0,075$); поздние ПР – 7 (53,8%) и 5 (13,5%; $p=0,342$).

Таблица 8 – Частота своевременных и преждевременных родов у обследованных женщин, (n, %)

Показатель	Основная группа (пациентки АБ «+») (n=50)	Группа сравнения «исторический контроль (пациентки АБ «-») (n=60)	Значимость (критерий χ^2 Пирсона)
Своевременные роды	37 (74,0%)	23 (38,3%)	<0,0001
Преждевременные роды (всего)	13 (26,0%)	37 (61,7%)	
Структура преждевременных родов:			
Экстремально ранние преждевременные роды (22 – 27 нед 6 дней)	1 (7,7%)	12 (32,4%)	0,004
Ранние преждевременные роды (28 – 31 нед 6 дней)	1 (7,7%)	8 (21,6%)	0,031
Преждевременные роды (32– 33 нед 6 дней)	4 (30,8%)	12 (32,4%)	0,075
Поздние преждевременные роды (34 – 36 нед 6 дней)	7 (53,8%)	5 (13,5%)	0,342

При анализе структуры заболеваемости новорожденных детей у обследованных женщин было выявлено, что церебральная ишемия статистически значимо чаще была установлена у детей из группы «исторического» контроля (53,3%) по сравнению с детьми основной группы (22%; $p=0,001$). Респираторный дистресс-синдром был выявлен среди новорожденных основной группы - в 14% случаев, тогда как в группе сравнения – статистически значимо чаще – в 56,7% ($p<0,0001$). Тяжелая асфиксия регистрировалась статистически значимо чаще у детей группы «исторического контроля» (45%) по сравнению с основной группой (12%; $p<0,0001$). ЗВУР при рождении статистически значимо реже была установлена у новорожденных основной группы (18%), чем в группе «исторического» контроля (41,7%; $p=0,007$). Бактериальный сепсис зарегистрирован у 4% новорожденных основной группы, тогда как в группе сравнения – в 13,3% случаев ($p=0,090$). В группе «исторического контроля» было 6 случаев ранней неонатальной смертности (111%), в основной группе – их не было ($p=0,021$) [6].

Воспалительные изменения в последе статистически значимо чаще встречались у женщин группы «исторического контроля», чем в основной группе: 100% и 82,7% соответственно

($p=0,001$). В основной группе и в группе сравнения преобладающими морфологическими формами были париетальный децидуит/хориодецидуит (36,5% и 43,3% соответственно; $p=0,563$). При этом мембранит выявлялся статистически значимо чаще в группе «исторического контроля» – 30%, чем в основной группе (9,6%; $p=0,01$).

Мы рассчитали снижение относительного риска ПР (таблица 9) у пациенток с ВМИ, получавших системную антибактериальную терапию. Оценка относительной эффективности системной антибактериальной терапии проводилась по «числу больных, которых необходимо лечить» – number needed to treat (NNT) для предотвращения одного неблагоприятного исхода.

Таблица 9 – Эффективность применения системной антибактериальной терапии во время беременности у женщин с ВМИ

Показатель	риск ПР АБТ– n=60	риск ПР АБТ+ n=50	RRR	95% ДИ	NNT	Значимость
риск ПР	61,7% (37)	26% (13)	2,27	1,4...3,9	2,8	$p_{\chi^2}=0,006$
риск ЭРПР	20% (12)	2% (1)	10	1,3...74,3	5,6	$p_{\chi^2}=0,006$

По нашим данным, назначение системной антибактериальной терапии во время беременности у женщин с ВМИ снижает риск ПР в 2 раза ($RRR=2,27$, $NNT=2,8$, $p=0,006$), при этом ЭРПР – в 10 раз ($RRR=10$, $NNT=5,6$, $p=0,006$).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, результаты проведенной работы позволяют сделать заключение о том, что для неинвазивной диагностики субклинической внутриматочной инфекции во II триместре беременности могут быть использованы такие иммунологические маркеры в цервикальной слизи, как ММР-8, НМGB1, МР-1b, в комплексе с клинико-лабораторными и инструментальными методами исследования.

Своевременное применение системной антибактериальной терапии у пациенток с ВМИ улучшает перинатальные исходы. Важным для профилактики перинатальной заболеваемости и смертности является не только стратификация риска субклинически протекающей ВМИ, но обоснованное назначение этиопатогенетической терапии.

Перспективы дальнейших исследований по проблеме ВМИ заключаются в поиске диагностических критериев субклинически протекающей ВМИ и проведение лечебных мероприятий на более ранних сроках гестации (в I триместре беременности).

Выводы

1. У каждой второй пациентки со спонтанными экстремально ранними преждевременными родами во время беременности прогнозируется умеренный риск, у каждой третьей – высокий риск наличия внутриматочной инфекции. При этом в 100% наблюдений при гистологическом исследовании последов верифицируется внутриматочная инфекция, в 23,5% диагностируется сепсис новорожденных.

2. У всех женщин с экстремально ранними преждевременными родами во время беременности имеют место цервиковагинальные инфекции. У пациенток, роды у которых начались с развития регулярной родовой деятельности при интактных плодных оболочках, статистически значимо чаще регистрируются цервиковагиниты, тогда как у женщин с преждевременным разрывом плодных оболочек – дисбиотические процессы влагалища.

3. Во II триместре беременности в 100% случаев у женщин с высоким риском и у 75% – с умеренным риском наличия внутриматочной инфекции определяются статистически значимо

более высокие уровни ММР-8, НМGB1, МІР-1b в цервикальной слизи по сравнению с женщинами с нормально протекающей беременностью. Во всех случаях повышения уровня данных маркеров гистологически верифицируется внутриматочная инфекция.

4. Одновременное повышение уровней трех маркеров в цервикальной слизи ММР-8 > 17 нг/л, МІР-1b > 8,3 пг/мл, НМGB1 > 6,25 нг/мл имеет высокую чувствительность 87,5% и специфичность 100%, что может быть использовано для диагностики субклинически протекающей внутриматочной инфекции во время беременности.

5. Уровень ММР-8 имеет сильные корреляционные взаимосвязи с наличием экстремально ранних преждевременных родов и воспалительными изменениями в последе, а также с числом нейтрофильных внеклеточных ловушек в цервикальной слизи. Уровень НМGB1 коррелирует с общим количеством лейкоцитов, палочкоядерных нейтрофилов, значениями С-реактивного белка в сыворотке крови, а также с общим количеством лейкоцитов и нейтрофильных внеклеточных ловушек в цервикальной слизи, что позволяет судить о наличии местного и системного воспалительного процесса и может явиться основанием для назначения системной антибактериальной терапии.

6. Проведение системной антибактериальной терапии у женщин с субклинически протекающей внутриматочной инфекцией снижает риск преждевременных родов в 2 раза, при этом экстремально ранних преждевременных родов – в 10 раз.

Практические рекомендации

Для обоснования диагноза субклинической внутриматочной инфекции во время беременности необходимо выявление прогностически значимых критериев ее риска (отягощённый акушерско-гинекологический анамнез, стойкая угроза прерывания беременности, цервицит, структурные изменения фето-плацентарного комплекса, нарушение маточно-плодового кровотока). Диагноз субклинической внутриматочной инфекции во время беременности правомочен в двух клинических ситуациях: 1) при наличии не менее 3-х прогностически значимых критериев риска с одновременным повышением уровней иммунологических показателей в цервикальной слизи (ММР-8 > 17 нг/л, МІР-1b > 8,3 пг/мл, НМGB1 > 6,25) во II триместре; 2) при наличии 4-5 прогностически значимых критериев риска без дополнительного иммунологического обследования.

Беременным с субклинически протекающей ВМИ во II триместре беременности с целью профилактики спонтанных экстремально ранних преждевременных родов рекомендовано проведение системной антибактериальной терапии.

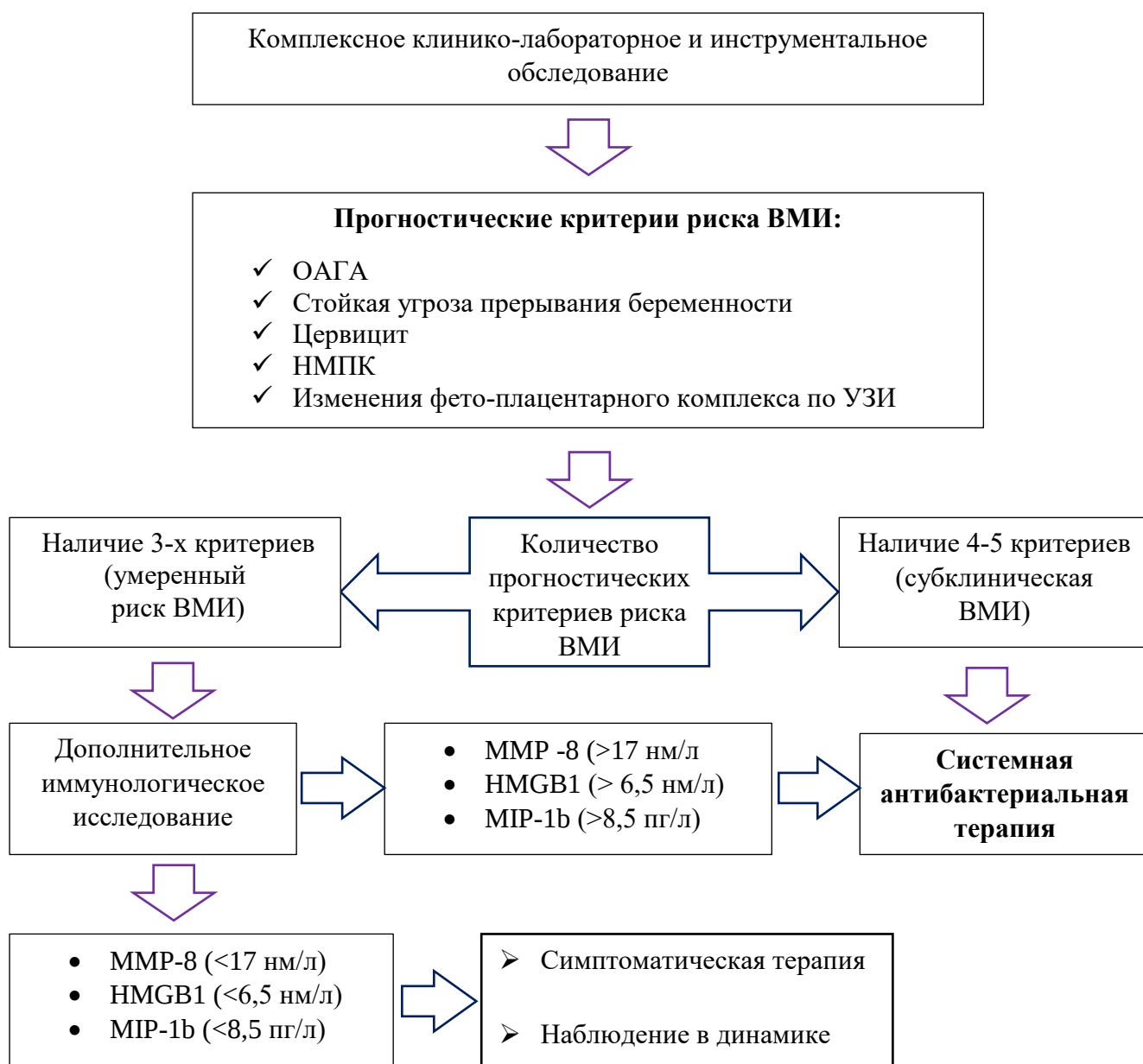


Рисунок 2 – Алгоритм ведения беременности у женщин с субклинически протекающей ВМИ

Список работ, опубликованных по теме диссертации:

1. Долгушина, В.Ф. Инфекционная патология влагалища и шейки матки у женщин спонтанными преждевременными родами / В.Ф. Долгушина, И.В. Курносенко, М.В. Асташкина, Т.В. Надвикова // Уральский медицинский журнал. – 2017. – № 01 (145). – С. 62-64;
2. Долгушина, В.Ф. Прогноз преждевременных родов у беременных женщин с внутриматочной инфекцией / В.Ф. Долгушина, И.В. Курносенко, Е.А. Мезенцева, Е.С. Феклюнина, М.В. Асташкина // Современные проблемы науки и образования. – 2017. – № 2. Режим доступа: <https://www.science-education.ru/ru/article/view?id=26268>;
3. Долгушина, В.Ф. Генитальная инфекция у женщин при спонтанных своевременных и преждевременных родах / В.Ф. Долгушина, И.В. Курносенко, М.В. Асташкина, Т.В. Надвикова, Л.А. Смольникова, Ю.А. Фортыхина // Уральский медицинский журнал. – 2018. – №13 (168). – С. 78-82;
4. Долгушина, В.Ф. Цервиковагинальные инфекции у женщин со спонтанными сверхранными преждевременными родами / В.Ф. Долгушина, М.В. Асташкина, Ю.А. Семенов, И.В. Курносенко // Вестник СурГУ. Медицина. 2020. – № 2 (44). – С. 41-45;
5. Долгушин, И.И. Диагностическая ценность иммунологических показателей у женщин с внутриматочной инфекцией во время беременности / И.И. Долгушин, М.В. Асташкина, И.В. Курносенко, В.Ф. Долгушина, Т.И. Никонова // Южно-Уральский медицинский журнал. – 2020. – № 1. – С.76-89;
6. Курносенко, И.В. Тактика ведения беременных женщин с внутриматочной инфекцией / И.В. Курносенко, М.В. Асташкина, В.Ф. Долгушина, Ю.А. Семёнов // Доктор.Ру. – 2021. – 20 (1). – С. 6-10;
7. Долгушина, В.Ф. Внутриматочная инфекция во время беременности / В.Ф. Долгушина, И.В. Курносенко, М.В. Асташкина // Акушерство и гинекология. – 2021. – 6. – С. 41-46.

Список сокращений

ВМИ – внутриматочная инфекция

ИЦН – истмико-цервикальная недостаточность

ОАГА-отягощенный акушерско-гинекологический анамнез

ПР- преждевременные роды

ПРПО – преждевременный разрыв плодных оболочек

ХА – хориоамнионит

ЭРПР – экстремально ранние преждевременные роды

НМGB1 – негистоновый ядерный белок

МІР-1b – макрофагальный белок воспаления

ММР-8 – матриксная металлопротеиназа-8

Асташкина Марина Владимировна

**ПРОФИЛАКТИКА ЭКСТРЕМАЛЬНО РАННИХ ПРЕЖДЕВРЕМЕННЫХ
РОДОВ У ЖЕНЩИН С ВНУТРИМАТОЧНОЙ ИНФЕКЦИЕЙ**

3.1.4. – Акушерство и гинекология

Автореферат диссертации на соискание учёной степени
кандидата медицинских наук

Челябинск – 2021