

ФАКТОРЫ РИСКА ВНУТРИУТРОБНОЙ ИНФЕКЦИИ ПРИ СВЕРХРАННИХ И РАННИХ ПРЕЖДЕВРЕМЕННЫХ РОДАХ, ОСЛОЖНЕННЫХ РАЗРЫВОМ ОКОЛОПЛОДНЫХ ОБОЛОЧЕК

Цель исследования – выявление факторов риска внутриутробной инфекции (ВУИ) плода при пролонгировании сверхранных (22^{+0} - 27^{+6} нед) и ранних (28^{+0} - 33^{+6} нед) преждевременных родов (ПР), осложненных разрывом околоплодных оболочек.

Методы. Изучены особенности течения беременности, родов и неонатальный период новорожденных у 160 пациенток с пролонгированием беременности, осложненной преждевременным разрывом околоплодных оболочек (ПРПО), на сроках гестации сверхранных и ранних ПР. Анализ номинальных данных выполнен с помощью вычисления показателя отношения шансов, пороговые значения высокого риска для количественных переменных рассчитаны с помощью ROC анализа.

Результаты. У женщин при пролонгировании недоношенной беременности, осложненной ПРПО, установлено статистически значимое влияние на риск реализации ВУИ плода 21 фактора. В наибольшей степени риск повышают наличие ЗРП (ОШ = 17,4; 95% ДИ: 1,77-171,3), сочетание более 3-х УЗИ маркеров инфицирования со стороны плаценты, околоплодных вод и плода (ОШ = 7,19; 95% ДИ: 1,85-28,05), перенесенные во время настоящей беременности гестационный пиелонефрит (ОШ = 7,01; 95% ДИ: 2,48-19,81), обострение хронических очагов инфекции ЛОР органов (ОШ = 6,13; 95% ДИ: 2,14-17,5), длительно текущая угроза прерывания беременности (ОШ = 5,6; 95% ДИ: 2,4-12,7), бессимптомная бактериурия (ОШ = 5,3; 95% ДИ: 2,24-12,5). В меньшей степени риск повышают имевшие место во время настоящей беременности ИППП (хламидиоз, микплазмоз, уреоплазмоз) (ОШ = 4,34; 95% ДИ: 1,96-9,6), хронические воспалительные заболевания органов малого таза (ОШ = 3,71; 95% ДИ: 7-8,02), самопроизвольные аборты в анамнезе (ОШ = 3,7; 95% ДИ: 1,73-8,13), хронический пиелонефрит (ОШ = 3,6; 95% ДИ: 1,5-8,52), выраженное маловодие (ИАЖ < 50 мм) (ОШ = 3,33; 95% ДИ: 1,52-7,28), ранний половой дебют (ОШ = 2,6; 95% ДИ: 1,07-6,51), хронические воспалительные заболевания ЛОР-органов (ОШ = 2,6; 95% ДИ: 1,1-6,3), 2 и более искусственных аборта в анамнезе (ОШ = 2,2; 95% ДИ: 1,04-4,7), перенесенные во время беременности неспецифические вагиниты (ОШ = 2,5; 95% ДИ: 1,2-5,4), ОРВИ (ОШ = 2,5; 95% ДИ: 1,17-5,41), истмико-цервикальная недостаточность (ОШ = 2,3; 95% ДИ: 1,1-4,9). Также в качестве факторов, повышающих риск возникновения ВУИ плода, установлены срок гестации на момент ПРПО менее 27,5 недель (чувствительность 89,2 %, специфичность – 77,2 %, АUC – 0,84), повышение концентрации в крови матери высокочувствительного С-реактивного белка более 6,33 мг/л (чувствительность 80,0 %, специфичность – 66,7 %, АUC – 0,75), повышение уровня ИЛ более 11,76 пг/мл (чувствительность 70,0 %, специфичность – 78,3 %, АUC – 0,69).

Вывод. Установление факторов риска ВУИ плода при сверхранных и ранних преждевременных родах, индуцированных разрывом околоплодных оболочек, позволит осуществить персонализированный подход для решения вопроса целесообразности пролонгирования беременности для снижения неблагоприятных перинатальных исходов, ассоциированных с инфекцией.

Ключевые слова: преждевременные роды; преждевременный разрыв околоплодных оболочек; внутриутробная инфекция; факторы риска

Shadeeva Ju.A., Gurjeva V.A.

Altai State Medical University, Barnul, Russia

RISK FACTORS FOR INTRAUTERINE INFECTION IN EXTREMELY PRETERM AND VERY PRETERM BIRTH, COMPLICATED BY THE RUPTURE OF AMNIOTIC MEMBRANES

The purpose of the study was to identify risk factors for intrauterine infection (IUI) of the fetus during prolongation of extremely preterm (22^{+0} - 27^{+6} weeks) and very preterm (28^{+0} - 33^{+6} weeks) births (PB), complicated by the rupture of amniotic membranes.

Methods. The course of pregnancy, delivery and the newborns' neonatal period were studied in 160 patients with prolonged pregnancy complicated by premature rupture of amniotic membranes (PRAM) in extremely preterm and very preterm birth. The analysis of nominal data was performed by calculating the odds ratio; the high-risk thresholds for quantitative variables were calculated using ROC analysis.

Results. A statistically significant effect of 21 factors to the risk of IUI of the fetus was found in women with prolonged pregnancy complicated by PRAM. The greatest risk resulted from the fetal growth restriction (OR = 17.4; 95% CI: 1.77-171.3), a combination of more than 3 ultrasound markers of infection affecting the placenta, amniotic fluid and fetus (OR = 7.19; 95% CI: 1.85-28.05), gestational pyelonephritis (OR = 7.01; 95% CI: 2.48-19.81), exacerbation of chronic ENT infection (OR = 6.13; 95% CI: 2.14-17.5), long-term threat of miscarriage (OR = 5.6; 95% CI: 2.4-12.7), asymptomatic bacteriuria (OR = 5.3; 95% CI: 2.24-12.5). The lesser risk was caused by STD occurred during pregnancy (chlamydia, mycoplasma, ureaplasma) (OR = 4.34; 95% CI: 1.96-9.6), chronic inflammatory diseases of the pelvic organs (OR = 3.71; 95% CI: 7-8.02), a history of miscarriages (OR = 3.7; 95% CI: 1.73-8.13), chronic pyelonephritis (OR = 3.6; 95% CI: 1.5-8.52), severe oligohy-

dramnios (AFI 50 mm) (OR = 3.33; 95% CI: 1.52-7.28), early sexual debut (OR = 2.6; 95% CI: 1.07-6.51), chronic inflammatory ENT diseases (OR = 2.6; 95% CI: 1.1-6.3), history of 2 or more abortions (OR = 2.2; 95% CI: 1.04-4.7), nonspecific vaginitis occurred during pregnancy (OR = 2.5; 95% CI: 1.2-5.4), acute respiratory viral infections (OR = 2.5; 95% CI: 1.17-5.41), isthmus cervical insufficiency (OR = 2.3; 95% CI: 1.1-4.9). In addition, the factors increasing the risk of fetal IUI were the gestation period less than 27.5 weeks at the time of PRAM (sensitivity 89.2 %, specificity 77.2 %, AUC 0.84), increased concentration of highly sensitive C-reactive protein more than 6.33 mg/l in maternal blood (sensitivity 80.0 %, specificity 66.7 %, AUC 0.75), increased interleukin level over 11.76 pg/ml (sensitivity 70.0 %, specificity 78.3 %, AUC 0.69).

Conclusion. Identifying the risk factors for IUI of the fetus in extremely preterm and very preterm birth induced by the rupture of amniotic membranes enables to apply personalized approach to determine the appropriateness of pregnancy prolongation to reduce adverse perinatal outcomes associated with infection.

Key words: preterm birth; premature rupture of amniotic membranes; intrauterine infection; risk factors

Преждевременный разрыв плодных оболочек (ПРПО) является основной причиной преждевременных родов, достигая 70-92 % при экстремально недоношенной беременности [1, 2]. В 15-30 % случаев при этом развивается внутриутробная инфекция плода (ВУИ), с которой связаны внутрижелудочковые кровоизлияния и до 20 % случаев ранней неонатальной смертности [3]. У 5-15 % детей перенесших тяжелые формы врожденной инфекции в ближайшие 2 года, и в более поздние сроки развиваются серьезные нарушения здоровья, вплоть до инвалидизации: тяжелая энцефалопатия, дефекты слуха, зрения, детский церебральный паралич, отставание в умственном развитии [4, 5]. Выжидательная тактика при ПРПО в глубоко недоношенном сроке позволяет пролонгировать беременность до сроков, при которых достигается морфофункциональная зрелость плода, однако возникает необходимость объективной оценки состояния беременной, когда риск инфекции перевешивает риск осложнений, связанных с недоношенностью.

Традиционными методами антенатальной диагностики внутриутробного инфицирования являются такие инвазивные методы, как амниоцентез, кордоцентез, биопсия хориона или плаценты, однако использование этих методов ограничено из-за противопоказаний и осложнений беременности, в связи с чем приоритет отдается в пользу неинвазивных способов [6, 7]. В качестве предикторов ВУИ используются лабораторные тесты, такие как определение про- и противовоспалительных цитокинов (ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-10, ФНО α), С-реактивного белка в крови женщин, ультразвуковые признаки инфицирования [8, 9]. Помимо этого, доказанными факторами риска ВУИ являются наличие у женщины хронических очагов инфекции и перенесенные во время гестации острые воспалительные и инфекционные процессы [10]. Значимость этих показателей каждого в отдельности обладает недостаточно высокой чувствительностью и специфичностью, что требует их сочетанного применения для повышения эффективности прогноза ВУИ.

Цель исследования – обоснование факторов, определяющих риск ВУИ у беременных с ПРПО при сверхранных и ранних преждевременных родах.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование были включены 160 пациенток со сверхранными (22⁺⁰-27⁺⁶ недель) и ранними (28⁺⁰-33⁺⁶ недель) преждевременными родами, осложненными разрывом околоплодных оболочек, длительность безводного периода варьировала от 3-х до 38 суток.

Все беременные были разделены на 2 группы. Основную группу (I) составили 37 пациенток, родивших детей с внутриутробной инфекцией. В группу сравнения вошли 123 женщины без внутриутробной инфекции новорожденных.

В качестве оценочных критериев степени риска ВУИ использовали клинические факторы риска инфицирования, ультразвуковые маркеры ВУИ, провоспалительные цитокины (ИЛ-6, ИЛ-10, ФНО α) и высокочувствительный СРБ (hs-CRP). Лабораторные показатели провоспалительных цитокинов и hs-CRP определяли методом твердофазного иммуноферментного анализа на аппарате IMMULITE-2000 с помощью набора реагентов. Клинический диагноз врожденной инфекции новорожденных верифицировался по совокупности клинико-лабораторных и инструментальных изменений, отмеченных в первые 72 часа жизни, и патогистологического исследования послета.

Статистическая обработка материала проводилась с использованием пакета прикладных программ IBM SPSS Statistics, версия 21. Сравнение средних значений проводилось с помощью U-критерия Манна-Уитни. Качественные характеристики оценивались при помощи критерия χ^2 . Критический уровень достоверности (p) принимался при значении менее 0,05. Отношение шансов (ОШ) и 95% доверительный интервал рассчитывались из четырехпольных таблиц сопряженности для каждого из наблюдений. Определение диагностического порога критериев риска, (высокого, низкого) проводили с помощью ROC-анализа. Для построения прогностической модели ВУИ использовался метод бинарной логистической регрессии. Разработка диагностической карты риска ВУИ проведена с помощью множественной линейной регрессии.

Корреспонденцию адресовать:

ШАДЕЕВА Юлия Александровна,
656038, Алтайский край, г. Барнаул, ул. Юрина, д. 166-А,
ФГБОУ ВО АГМУ Минздрава России.
Тел: 8 (3852) 68-96-22. E-mail: shadieieva@mail.ru

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ОБСУЖДЕНИЕ

При изучении предикторов ВУИ установлен 21 фактор. Получены доказательства выраженной значимости 6 клинических факторов, полученных на основании изучения анамнестических данных (табл. 1). Максимальный риск увеличения ВУИ (в 3,7 раза) составили хронические воспалительные заболевания органов малого таза и самопроизвольные аборты в анамнезе (ОШ = 3,7; 95% ДИ 1,7-8,02; 1,73-8,13), такой же риск увеличения внутриутробного инфицирования (в 3,6 раза) представлял хронический пиелонефрит (ОШ = 3,6; 95% ДИ 1,5-8,52). В меньшей степени риск инфекции плодово-плацентарного комплекса (в 2,6 раза) был обусловлен наличием хронических воспалительных заболеваний ЛОР-органов и при раннем половом дебюте пациентки (ОШ = 2,6; 95% ДИ 1,1-6,3; 1,07-6,51), еще меньшая степень увеличения риска

(в 2,2 раза) наблюдалась у пациенток с наличием 2-х и более искусственных абортов (ОШ = 2,2; 95% ДИ 1,04-4,7).

Анализ течения беременности позволил получить доказательства еще 8 значимых факторов риска ВУИ (табл. 2). Обострение различной хронической инфекции во время беременности представляло наибольший риск реализации ВУИ плода. Шанс риска ВУИ увеличивался в 7 раз у пациенток с гестационным пиелонефритом (ОШ = 7,01; 95% ДИ 2,48-19,81), почти такой же риск представляли обострения хронических воспалительных заболеваний ЛОР-органов (ОШ = 6,13; 95% ДИ 2,14-17,5) (табл. 2). Длительно текущая угроза прерывания беременности, которая чаще имела инфекционный генез, увеличивала риск в 5,6 раз (ОШ = 5,6; 95% ДИ 2,4-12,7), такой же риск увеличивала бессимптомная бактериурия (в 5,3 раз) (ОШ = 5,32; 95% ДИ 2,24-12,5), несколько меньшее увеличение риска (в 4,3 раза) наблюдалось при наличии ИППП (хла-

Таблица 1
Акушерско-гинекологический и соматический анамнез женщин групп сравнения
Table 1
Obstetric, gynecological and somatic history of women in comparison groups

Фактор	Наличие ВУИ плода		Отсутствие ВУИ плода		p	ОШ	95%ДИ
	абс	%	абс	%			
ВЗМОТ	21	56,8	32	26	< 0,001	3,7	1,7-8,02
Самопроизвольные аборты в анамнезе	19	51,4	27	22	0,001	3,7	1,73-8,13
Ранний половой дебют	30	81,1	76	61,8	0,03	2,6	1,07- 6,51
2 и более искусственных абортов	17	45,9	34	27,6	0,036	2,2	1,04-4,7
Хронический пиелонефрит	13	35,1	16	13	0,002	3,6	1,5-8,52
Хронические воспалительные заболевания ЛОР органов	11	29,7	17	13,8	0,026	2,6	1,1-6,3

Примечание (Note): ВЗМОТ – хронические воспалительные заболевания органов малого таза (chronic pelvic inflammatory disease).

Таблица 2
Факторы риска ВУИ у женщин в группах сравнения во время настоящей беременности
Table 2
Risk factors for IUI in currently pregnant women from comparison groups

Фактор	Наличие ВУИ		Отсутствие ВУИ		p	ОШ	95% ДИ
	абс	%	абс	%			
Гестационный пиелонефрит	11	29,7	7	5,7	< 0,001	7,01	2,48-19,81
Обострение хр. воспалительных заболеваний ЛОР органов	10	27	7	5,7	< 0,001	6,13	2,14-17,5
Длительно текущая угроза прерывания беременности	27	73	40	32,5	< 0,001	5,6	2,4-12,7
Бессимптомная бактериурия	15	40,5	14	11,4	< 0,001	5,3	2,24-12,5
ИППП (хламидиоз, микоплазмоз, уреаплазмоз)	18	48,6	22	17,9	< 0,001	4,34	1,96-9,6
Неспецифический вагинит	23	62,2	48	39	0,013	2,5	1,2-5,4
ОРВИ	17	45,9	31	25,2	0,016	2,5	1,17-5,41
ИЦН	20	54,1	41	33,3	0,023	2,3	1,1-4,9

Примечание (Note): ИППП – инфекции передающиеся половым путем (sexually transmitted diseases), ОРВИ – острые респираторные вирусные инфекции (acute respiratory viral infections), ИЦН – истмиоцервикальная недостаточность (isthmic cervical insufficiency).

Информация об авторах:

ШАДЕЕВА Юлия Александровна, ассистент, кафедра акушерства и гинекологии с курсом ДПО, ФГБОУ ВО АГМУ Минздрава России, г. Барнаул, Россия. E-mail: shadieieva@mail.ru

ГУРЬЕВА Валентина Андреевна, доктор медицинских наук, профессор, кафедра акушерства и гинекологии с курсом ДПО, ФГБОУ ВО АГМУ Минздрава России, г. Барнаул, Россия. E-mail: vgurjeva@yandex.ru

мидиоз, микоплазмоз, уреоплазмоз) (ОШ = 4,34; 95% ДИ 1,96-9,6), в наименьшей степени риск отмечался при неспецифических вагинитах, ОРВИ (ОШ = 2,5; 95% ДИ 1,2-5,4; 1,17-5,41), истмиоцервикальной недостаточности (ОШ = 2,24; 95% ДИ 1,05-9,14).

Все вышеперечисленные факторы обсуждаются как признанные маркеры ВУИ во многих литературных источниках [11, 12]. Факт наличия очагов острой или хронической инфекции у женщин с внутриутробным инфицированием плода свидетельствует о недостаточности специфических иммунологических механизмов защиты и неспецифических факторов резистентности у матери, а также является свидетельством наличия персистирующей инфекции.

Анализ риска ВУИ изучался также в зависимости от срока гестации на момент ПРПО и длительности безводного периода. Было доказано, что чем меньше срок гестации на момент излития вод, тем выше риск реализации ВУИ. Так, средний срок гестации, при котором произошло ПРПО у беременных с ВУИ, составил 28,25 недель, в группе сравнения он был большим почти на 2 недели (30,0 недель). Также доказано, что роды реализовались раньше при наличии ВУИ – средний срок родов (самопроизвольных и индуцированных) у пациенток с ВУИ пришелся на 29,00 недель, у женщин в группе сравнения он составил 30,5 недель (табл. 3).

Далее, с помощью расчета значений ROC кривых, были установлены пороги высокой и низкой степени риска реализации ВУИ плода в зависимости от срока гестации. Диагностический порог риска ВУИ на фоне ПРПО составил 27,5 недель. При сроке гестации на момент излития околоплодных вод равным или меньшим 27,5 недель прогнозируется высокий риск ВУИ, при сроке беременности на момент излития вод больше 27,5 недель предполагается низкий риск (чувствительность – 89,2 %, специфичность – 77,2 %, AUC – 0,84 ± 0,04 (95% ДИ: 0,72-0,89)).

Согласно данным ROC анализа, диагностический порог срока гестации на момент родов, при

котором реализуется ВУИ, составил 28,5 недель. При этом роды, произошедшие на фоне ПРПО в 28,5 и менее недель, указывают на высокий риск ВУИ плода, при сроке более 28,5 недель наблюдается более низкий риск реализации ВУИ (чувствительность – 81,1 %, специфичность – 75,6 %, AUC – 0,81 ± 0,04 (95% ДИ: 0,77-0,91)).

Согласно экспертной шкале оценок значений показателя AUC [13], оба теста соответствуют очень хорошей прогностической значимости, однако для показателя срока гестации на момент ПРПО предсказательная эффективность оказалась чуть выше, чем для показателя срока гестации на момент родов.

Большая частота ВУИ при меньшем сроке гестации доказана многими авторами [14, 15], что может быть обусловлено наличием в малом сроке свободного целевидного пространства между decidua parietalis и decidua capsularis, которое полностью исчезает к середине II триместра и создает условия инфицирования плода, помимо этого сам плод еще не способен локализовать воспалительный процесс [16].

Между тем, по нашим данным, продолжительность безводного периода не оказывала существенного влияния на риск реализации ВУИ плода. Данный факт можно объяснить тем, что причиной ПРПО при сверхранных и ранних преждевременных родах преимущественно является внутриутробная инфекция, а проводимая на фоне пролонгирования беременности антибактериальная терапия успешно подавляет рост и размножение микроорганизмов [17].

В качестве предикторов реализации ВУИ плода нами установлены одновременное сочетание ультразвуковых признаков инфицирования плаценты, околоплодных вод и плода, что повышало шансы реализации инфицирования внутриутробного в 7 раз (ОШ = 7,19; 95% ДИ 1,85-28,05) (табл. 3). Использовались признанные маркеры инфицирования плаценты (утолщение плаценты, наличие множественных кальцинатов, расширение межворсинчатого пространства, опережение степени зрелости сроку гестации по P.A. Grannum), околоплодных вод (наличие взвеси, выраженное маловодие), вну-

Таблица 3
Срок гестации и длительность безводного периода в зависимости от наличия ВУИ плода
Table 3
The gestational age and duration of the latency period, depending on the presence of IUI in the fetus

Показатели	Наличие ВУИ плода		Отсутствие ВУИ плода		P
	Me	Q1-Q3	Me	Q1-Q3	
Срок гестации на момент ПРПО	28,25	26,0-30,0	30,0	27,0-32,0	< 0,001*
Срок гестации на момент родов	29,0	27,0-31,0	30,5	28,0-33,0	< 0,001*
Длительность безводного периода	72,0	9,5-180,0	72,0	12,0-168,0	0,773

Information about authors:

SHADEEVA Julia Alexandrovna, assistant, department of obstetrics and gynecology, Altai State Medical University, Barnaul, Russia.

E-mail: shadieieva@mail.ru

GURIEVA Valentina Andreyevna, doctor of medical sciences, professor, department of obstetrics and gynecology, Altai State Medical University, Barnaul, Russia. E-mail: vgurjeva@yandex.ru

триутробной инфекции плода (пиеложелтуха, расширение петель кишечника, гиперэхогенные фокусы в органах, венрикуломегалия) [9]. В качестве маркеров ВУИ установлены задержка роста плода (ЗРП) и выраженное маловодие (ИАЖ < 50 мм) (табл. 4). Максимально шансы развития ВУИ повышались при наличии ультразвуковых признаков задержки роста плода – в 17,4 раз (ОШ = 17,4; 95% ДИ 1,77-171,3). В меньшей степени шансы ВУИ возрастали при маловодии – в 3,33 раза (ОШ = 3,33; 95% ДИ 1,52-7,28). Полученные данные согласуются с результатами многих исследований, подтверждающих рассматриваемые ультразвуковые критерии в качестве предикторов ВУИ, при этом более высокая прогностическая значимость установлена при сочетании нескольких маркеров инфицирования [18].

В качестве маркеров ВУИ плода изучались 4 лабораторных критерия (табл. 5). В качестве предикторов ВУИ можно использовать высокочувствительный С-реактивный белок (hs-CRP) и ИЛ-6 в крови женщин на момент ПРПО, показатели ИЛ-10 и ФНО α оказались неинформативными.

На основании ROC-анализа, в качестве порогового значения риска ВУИ установлен уровень hs-CRP, соответствующий 6,33 мг/л, при значении концентрации более этого уровня – риск ВУИ высокий, менее полученного значения – риск ВУИ низкий. Чувствительность составила 80,0 %, специфичность – 66,7 %. Для показателя ИЛ-6 диагностический порог составил 11,76 пг/мл, превышение уровня выше указанного соответствует высокому

рisku ВУИ, ниже указанного – низкому риску. Чувствительность теста составила 70,0 %, специфичность – 78,3 %.

Согласно экспертной шкале значений, предиктор ВУИ hs-CRP имел большую результативность при прогнозе ВУИ – AUC 0,75, что соответствует хорошей прогностической значимости теста, в то время как прогностическая ценность ИЛ-6, имела меньшее значение согласно экспертной шкале значений AUC 0,69, что соответствовало среднему качеству теста. Преимущество прогностической ценности hs-CRP может быть обусловлено тем, что, в отличие от короткоживущих цитокинов, для которых характерны значительные суточные колебания концентраций и локализованность в очаге поражения, уровни СРБ в крови достаточно стабильны из-за относительно длительного периода полувыведения [19].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, в результате проведенного исследования, у женщин при пролонгировании недоношенной беременности, осложненной ПРПО, установлено статистически значимое влияние на риск реализации ВУИ плода 21 фактора. В наибольшей степени риск повышают наличие ЗРП (ОШ = 17,4; 95% ДИ: 1,77-171,3), сочетание более 3-х УЗИ маркеров инфицирования со стороны плаценты, околоплодных вод и плода (ОШ = 7,19; 95% ДИ: 1,85-28,05), перенесенные во время настоящей беременности гестационный пиелонефрит (ОШ = 7,01; 95% ДИ: 2,48-19,81), обострение хронических оча-

Таблица 4
Ультразвуковые маркеры инфицирования фетоплацентарного комплекса
Table 4
Ultrasound markers of the infected fetoplacental complex

Фактор	Наличие ВУИ плода		Отсутствие ВУИ плода		p	ОШ	95% ДИ
	абс	%	абс	%			
	ЗРП	10	27	6			
Сочетание более 3-х УЗИ маркеров инфицирования со стороны плаценты, околоплодных вод и плода	27	73	22	17,9	0,004	7,19	1,85-28,05
ИАЖ < 50 мм	17	45,9	25	20,3	0,002	3,33	1,52-7,28

Примечание (Note): ЗРП – задержка роста плода (fetal growth restriction), ИАЖ – индекс амниотической жидкости (amniotic fluid index).

Таблица 5
Лабораторные показатели провоспалительных цитокинов и высокочувствительного С-реактивного белка (hs-CRP) у женщин групп сравнения
Table 5
Laboratory parameters of pro-inflammatory cytokines and highly sensitive C-reactive protein (hs-CRP) in women from comparison groups

Показатель	Наличие ВУИ плода		Отсутствие ВУИ плода		p
	Me	Q1-Q3	Me	Q1-Q3	
hs-CRP, мг/л	6,86	6,28-8,16	5,99	5,21-7,58	0,013*
ИЛ-6, пг/мл	13,3	9,17-13,86	9,91	8,44-11,45	0,044*
ИЛ-10, пг/мл	7,98	5,86-10,29	7,43	5,11-9,22	0,322
ФНО α , пг/мл	5,23	3,94-6,32	3,54	3,07-5,18	0,069

гов инфекции ЛОР-органов (ОШ = 6,13; 95% ДИ: 2,14-17,5), длительно текущая угроза прерывания беременности (ОШ = 5,6; 95% ДИ: 2,4-12,7), бессимптомная бактериурия (ОШ = 5,3; 95% ДИ: 2,24-12,5). В меньшей степени риск повышают имевшие место во время настоящей беременности ИППП (хламидиоз, микплазмоз, уреаплазмоз) (ОШ = 4,34; 95% ДИ: 1,96-9,6), хронические воспалительные заболевания органов малого таза (ОШ = 3,71; 95% ДИ: 7-8,02), самопроизвольные аборт в анамнезе (ОШ = 3,7; 95% ДИ: 1,73-8,13), хронический пиелонефрит (ОШ = 3,6; 95% ДИ: 1,5-8,52), выраженное маловодие (ИАЖ < 50 мм) (ОШ = 3,33; 95% ДИ: 1,52-7,28), ранний половой дебют (ОШ = 2,6; 95% ДИ: 1,07-6,51), хронические воспалительные заболевания ЛОР-органов (ОШ = 2,6; 95% ДИ: 1,1-6,3), 2 и более искусственных аборта в анамнезе (ОШ = 2,2; 95% ДИ: 1,04-4,7), перенесенные во время беременности неспецифические вагиниты (ОШ = 2,5; 95% ДИ: 1,2-5,4), ОРВИ (ОШ = 2,5; 95% ДИ: 1,17-5,41), истмико-цервикальная недостаточность (ОШ = 2,3; 95% ДИ: 1,1-4,9).

Также в качестве факторов, повышающих риск возникновения ВУИ плода, установлены срок гестации на момент ПРПО менее 27,5 недель (чувстви-

тельность — 89,2 %, специфичность — 77,2 %, AUC — 0,84), повышение концентрации в крови матери высокочувствительного С-реактивного белка более 6,33 мг/л (чувствительность — 80,0 %, специфичность — 66,7 %, AUC — 0,75), повышение уровня ИЛ более 11,76 пг/мл (чувствительность — 70,0 %, специфичность — 78,3 %, AUC — 0,69).

ВЫВОДЫ

Установление факторов риска ВУИ плода при сверхранных и ранних преждевременных родах, индуцированных разрывом околоплодных оболочек, позволит осуществить персонализированный подход для решения вопроса целесообразности пролонгирования беременности для снижения неблагоприятных перинатальных исходов, ассоциированных с инфекцией.

Информация о финансировании и конфликте интересов

Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES:

1. ACOG Committee on Practice Bulletins-Obstetrics, authors. Clinical management guidelines for obstetrician-gynecologists. (ACOG Practice Bulletin No. 80: premature rupture of membranes). *Obstet Gynecol.* 2007; 109: 1007-1019.
2. Shadeeva YuA, Guryeva VA, Evtushenko NV. Predicting the risk of premature rupture of the membranes at the gestational age of 22-34 weeks at the stage of pregnancy planning and in the early antenatal period. *Vrach-aspirant.* 2017; 80(1.1): 200-208. Russian (Шадеева Ю.А., Гурьева В.А., Евтушенко Н.В. Прогнозирование риска преждевременного разрыва плодных оболочек при сроке гестации 22-34 недели на этапе планирования беременности и в раннем антенатальном периоде //Врач-аспирант. 2017. Т. 80, № 1.1. С. 200-208.)
3. Orlova VS, Kalashnikova IV, Naberezhnev Yul. Approaches to manage premature pregnancy in premature amniotic fluid discharge. *Belgorod State University Scientific Bulletin. Current issue (Medicine. Pharmacy).* 2010; 6(87), no. 11: 13-21. Russian (Орлова В.С., Калашникова И.В., Набережнев Ю.И. Подходы к ведению недоношенной при преждевременном излитии околоплодных вод //Научные ведомости БелГУ. Серия: Медицина. Фармация. 2010; 6(87), вып. 11: 13-21.)
4. Tomlinson MS, Lu K, Stewart JR, Marsit CJ, O'Shea TM, Fry RC. Microorganisms in the placenta: links to early-life inflammation and neurodevelopment in children. *Clin Microbiol Rev.* 2019; 32(3). pii: e00103-18.
5. Levchenkova VD, Titarenko NYu, Batysheva TT, Chebanenko NV. Intrauterine infection as one of the causes of cerebral palsy. *Detskaia i podrostkovaia reabilitatsia.* 2017; 3(31): 14-21. Russian (Левченкова В.Д., Титаренко Н.Ю., Батышева Т.Т., Чебаненко Н.В. Внутриутробная инфекция как одна из причин детского церебрального паралича //Детская и подростковая реабилитация. 2017. № 3(31). С. 14-21.)
6. Kunze M, Klar M, Morfeld CA, Thorns B, Schild RL, Markfeld-Erol F et al. Cytokines in noninvasively obtained amniotic fluid as predictors of fetal inflammatory response syndrome. *Am J of Obstetrics & Gynecology.* 2016; 215(1): 96.e1-8.
7. Cobo T, Kacerovsky M, Jacobsson B. Noninvasive Sampling of the Intrauterine Environment in Women with Preterm Labor and Intact Membranes. *Fetal Diagn Ther.* 2018; 43(4): 241-249.
8. Kim SA, Park KH, Lee SM. Non-Invasive Prediction of Histologic Chorioamnionitis in Women with Preterm Premature Rupture of Membranes. *Yonsei Med J.* 2016; 57(2): 461-468.
9. Nikulin LA, Boyko NV, Pomortsev AV, Kulagina MG. Echographic markers of intrauterine infection. *Modern problems of science and education.* 2009; 5: 53-64. Russian (Никulin Л.А., Бойко Н.В., Поморцев А.В., Кулагина М.Г. Эхографические маркеры внутриутробной инфекции //Современные проблемы науки и образования. 2009. № 5. С. 53-64.)
10. Tirskaia YuI, Belkova TN, Dolgikh TI, Rudakova EB, Shakina IA, Minakova EYu et al. Prediction of development of prenatal infection in pregnant women with high risk. *Sibirskij medicinskij zhurnal (Irkutsk).* 2011; 102(3): 65-69. Russian (Тирская Ю.И., Белкова Т.Н., Долгих Т.И., Рудакова Е.Б., Шакина И.А., Минакова Е.Ю. и др. Прогнозирование развития внутриутробной инфекции у беременных высокого риска //Сибирский медицинский журнал (Иркутск). 2011. Т. 102, № 3. С. 65-69.)
11. Dyadichkina OV, Radetskaya LE. Risk factors for the development of intrauterine infections. *Dostizhenia Fundamentalnoi Klinicheskoi Meditsini i Farmatsii.* Vitebsk, 2014. P. 151-152. <http://elib.vsmu.by/handle/123/4150>. Russian (Дядичкина О.В.,

- Радецкая Л.Е. Факторы риска развития внутриутробных инфекций //Достижения фундаментальной, клинической медицины и фармации: матер. 69-й науч. сес. сотр. ун-та. Витебск, 2014. С. 151-152. <http://elib.vsmu.by/handle/123/4150>)
12. Brown RG, Marchesi JR, Lee YS, Smith A, Lehne B, Kindinger LM et al. Vaginal dysbiosis increases risk of preterm fetal membrane rupture, neonatal sepsis and is exacerbated by erythromycin. *BMC Med.* 2018; 16(1):9.
 13. Petri A, Sebin K. Visual medical statistics: textbook /editor VP Leonova. М.: GEOTAR-Media. 2015. 216 p. Russian (Петри А., Сэбин К. Наглядная медицинская статистика: уч. пособие /пер. с англ. под ред. В.П. Леонова. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015. 216 с.)
 14. Horvath B, Lakatos F, Toth C, Bodecs T, Bodis J. Silent chorioamnionitis and associated pregnancy outcomes: a review of clinical data gathered over a 16-year period. *J Perinat Med.* 2014; 42(4): 441-447.
 15. Palatnik A, Liu LY, Lee A, Yee LM. Predictors of early-onset neonatal sepsis or death among newborns born at < 32 weeks of gestation. *J Perinatol.* 2019; 39(7): 949-955.
 16. Khamadyanov UR, Rusakova LA, Khamadyanova AU, Tikhonova TF, Khamadyanova SU, Galimov AI, Ivakha VI. Intrauterine infection of the fetus a modern view of the problem. *Russian Bulletin of Obstetrician-Gynecologist.* 2013; 13(5): 16-20. Russian (Хамадьянов У.Р., Русакова Л.А., Хамадьянова А.У., Тихонова Т.Ф., Хамадьянова С.У., Галимов А.И., Иваха В.И. Внутриутробное инфицирование плода: современный взгляд на проблему //Российский вестник акушера-гинеколога. 2013. Т. 13, № 5. С. 16-20.)
 17. Bond DM, Middleton P, Levett KM, van der Ham DP, Crowther CA, Buchanan SL, Morris J. Planned early birth versus expectant management for women with preterm prelabour rupture of membranes prior to 37 weeks' gestation for improving pregnancy outcome. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017; 3(3): CD004735.
 18. MazePKina IN. Possibilities for predicting the transformation of intrauterine infection into infectious and inflammatory diseases of the newborn: Abstr. dis. ... cand. honey. sciences. Voronezh, 2013. 25 p. Russian (Мазепкина И.Н. Возможности прогнозирования перехода внутриутробного инфицирования в инфекционно-воспалительные заболевания новорожденных: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Воронеж, 2013. 25 с.)
 19. Minaev SV, Isaeva AV, Obedin AN, Bolotov YuN, Bochnyuk EA, Chintaeva LA, Gudiev ChG. C-reactive protein is the main marker of the dynamics of the course of acute inflammatory processes in clinical conditions. *Medical News of the North Caucasus.* 2011; (2): 95-99. Russian (Минаев С.В., Исаева А.В., Обедин А.Н., Болотов Ю.Н., Бочнюк Е.А., Чинтаева Л.А., Гудиев Ч.Г. С-реактивный белок – главный маркер динамики течения острых воспалительных процессов в клинических условиях //Медицинский вестник Северного Кавказа. 2011. № 2. С. 95-99.)

* * *