

Статья поступила в редакцию 01.06.2020 г.

Баринов С.В., Тирская Ю.И., Кадцына Т.В., Лазарева О.В., Медяникова И.В., Чуловский Ю.И.  
Омский государственный медицинский университет,  
г. Омск, Россия

## ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ БЕРЕМЕННОСТИ И ИСХОДЫ РОДОВ У ЖЕНЩИН ВЫСОКОГО ИНФЕКЦИОННОГО РИСКА

Воспалительные осложнения послеродового периода являются основной причиной 11 % материнской смертности. Беременные, имеющие очаги хронической генитальной и экстрагенитальной инфекции, входят в группу инфекционного риска по реализации осложнений гестационного периода, в том числе преждевременных родов.

**Цель** – изучение особенностей течения беременности и исхода родов у женщин группы инфекционного риска.

**Материалы и методы.** Оценивались данные соматического анамнеза, особенности течения беременности, родов у женщин инфекционного риска (n = 355). На втором этапе были проанализированы 62 истории родов у родильниц группы высокого инфекционного риска с преждевременными родами.

**Результаты.** У беременных инфекционного риска гравидарный период осложняется рецидивирующей угрозой прерывания (49,8 %), преждевременным разрывом плодных оболочек (64,3 %), дородовым излитием околоплодных вод с последующим длительным безводным периодом. У 30 % роды осложняются гипотонией матки и кровотечением. У пациенток с преждевременными родами преобладала условно-патогенная микрофлора в отделяемом влагалища, цервикального канала. Выявлено персистенция представителей семейства Herpes viridae как в цервикальном канале, так и в полости матки. Преждевременные роды сопровождалось повышением уровня CD16+/CD56+ на фоне снижения CD3+/CD8+, возрастанием активности провоспалительных цитокинов одновременно со снижением противовоспалительных.

**Заключение.** Гестационный период у беременных группы инфекционного риска часто осложняется рецидивирующей угрозой прерывания, преждевременным разрывом плодных оболочек, преждевременными родами. У пациенток группы инфекционного риска, родоразрешившихся преждевременно, имеются различные нарушения влагалищного микробиоценоза, при этом присутствует микст-инфицирование и ведущая роль в формировании дисбиоза принадлежит сочетанию бактериально-вирусной инфекции, что приводит к активизации провоспалительного звена иммунной системы с последующим запуском преждевременных родов.

**Ключевые слова:** беременные группы инфекционного риска; преждевременные роды; вирусная инфекция; бактериальная инфекция; цитокины; Т-лимфоциты

Barinov S.V., Tirskaia Yu.I., Kadcyina T.V., Lazareva O.V., Medyannikova I.V., Chulovskij Yu.I.  
Omsk State Medical University, Omsk, Russia

### PECULIARITIES OF PREGNANCY AND DELIVERY OUTCOMES IN WOMEN AT HIGH INFECTIOUS RISK

Pregnant women with chronic genital and non-genital infections are at a high risk of infections pregnancy and postpartum complications. Preterm birth is one of the leading causes of obstetric and neonatal complications and occurs in one in nine women. Forty per cent of preterm births are considered to be caused by abnormal vaginal flora, and there is currently no consensus on the contribution of combined bacterial and viral infection.

**Aim** – to assess the course of pregnancy and delivery in women with a high risk of infection and/or inflammatory conditions in pregnancy.

**Materials and methods.** We performed a prospective controlled observational two-phase study in 417 pregnant women with a high risk of infectious pregnancy complications. In Phase 1, we evaluated the medical history, pregnancy and delivery course in 355 women with a high risk of infectious pregnancy complications. In Phase 2, we evaluated 62 women with a high risk of infectious pregnancy complications and preterm birth. The control group for immunological parameters included 18 healthy women with uncomplicated term delivery.

**Results.** In women with a high risk of infectious complications, pregnancy was associated with recurrent threatened pregnancy loss (49.8 %), preterm premature rupture of foetal membranes (64.3 %), followed by prolonged oligohydramnios. Almost in one in two women (47.9 %), pregnancy resulted in the delivery of preterm, low-birth-weight neonates. One in three women (30 %) experienced uterine hypotony and bleeding after vaginal and Caesarean delivery. Almost a third of women (32.1 %) developed inflammatory complications postpartum, and more than half of complications (54.4 %) was observed in women giving birth prematurely. Vaginal and cervical cultures in women who experienced preterm birth were dominated by non-obligate pathogens. We observed persistence of the Herpesviridae family both in the cervical canal and uterine cavity, specifically the Epstein-Barr virus (17.2 %; 95% CI: 10 %; 26.8 %). Preterm birth was associated with a significant increase in the CD16+/

#### Корреспонденцию адресовать:

ТИРСКАЯ Юлия Игоревна,  
644099, г. Омск, ул. Ленина, д. 12,  
ФГБОУ ВО ОмГМУ Минздрава России.  
Тел: 8 (3812) 35-91-93  
E-mail: yulia.tirskaya@yandex.ru

#### Информация для цитирования:

Баринов С.В., Тирская Ю.И., Кадцына Т.В., Лазарева О.В., Медяникова И.В., Чуловский Ю.И. Особенности течения беременности и исходы родов у женщин высокого инфекционного риска // Мать и Дитя в Кузбассе. 2020. №3(82). С. 21-29.

DOI: 10.24411/2686-7338-2020-10031

CD56+ cells and reduction of the CD3+/CD8+ cells, increase of the pro-inflammatory cytokine levels and reduction in anti-inflammatory cytokines.

**Conclusions.** Pregnancies in women with a high risk of infections and/or inflammatory conditions were associated with high rates of recurrent threatened pregnancy loss, preterm rupture of membranes and preterm delivery.

**Key words:** pregnancy; high risk of infectious complications; preterm birth; viral and bacterial infection; lymphocytes; cytokines

Сегодня у акушеров-гинекологов и неонатологов не вызывают сомнения приоритетность и значимость проблем, связанных с вирусной и бактериальной инфекциями, частота которых возрастает из года в год. Воспалительные осложнения послеродового периода является основной причиной материнской заболеваемости и составляет от 13,3 до 54,3 % всех заболеваний пuerперия [1]. При беременности в организме возникают изменения, направленные на подавление провоспалительных иммунных реакций, что необходимо для снижения риска отторжения плодного яйца, но при этом одновременно создаются благоприятные условия для активации инфекционных процессов. Поэтому сочетание инфекции и беременности является особо неблагоприятным [2].

Легкая или даже бессимптомная инфекция у беременной может привести к тяжелым осложнениям беременности (самопроизвольные выкидыши, неразвивающаяся беременность, пороки развития плода, преждевременные роды, аномалии прикрепления и предлежания плаценты, плацентарная недостаточность, синдром задержки развития плода и его гипоксия, внутриутробная инфекция, преэклампсия и др.) и родов (несвоевременное излитие околоплодных вод, слабость родовой деятельности, острая гипоксия плода, аномалии отделения последа, гипотония матки, кровотечения и др.) [3-5].

Беременные, имеющие очаги хронической генитальной и экстрагенитальной инфекции, входят в группу инфекционного риска по реализации осложнений гестационного периода, связанных с инфекционной патологией. Особое значение имеют острые и обострение хронических инфекционных заболеваний во время беременности, большое число (высокий индекс) перенесенных воспалительных процессов, их повторность, длительность и тяжесть течения.

Преждевременные роды являются одной из ведущих акушерских проблем и происходят у каждой девятой женщины [6], кроме того, являются причиной смерти и инвалидизации среди детей в возрасте

до пяти лет [7]. В различных научных исследованиях неоднократно отмечено влияние нарушенной вагинальной флоры на возрастание риска спонтанных преждевременных родов до 40 % [6, 8, 9], однако роль сочетанной вирусно-бактериальной инфекции в этом вопросе до настоящего времени остается неоднозначной.

Учитывая вышесказанное, приоритетной задачей является своевременное выявление беременных с наличием инфекционной патологии и профилактика возможных осложнений, связанных с наличием персистирующих возбудителей.

**Цель исследования** — изучение особенностей течения беременности и исхода родов у женщин группы инфекционного риска.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Для реализации поставленной задачи было проведено исследование, которое разделили на два этапа.

На первом этапе оценивались данные соматического анамнеза, особенности течения беременности, родов у женщин инфекционного риска. Для этого было проанализировано 355 историй течения беременности и родов.

В группу инфекционного риска вошли беременные с острыми и хроническими очагами экстрагенитальной и генитальной инфекции, наличием обострения инфекционного процесса во время беременности и с отягощенным акушерским анамнезом: выкидыши, неразвивающиеся беременности, преждевременные роды, послеродовый эндометрит, сепсис в предыдущих беременностях.

На втором этапе были проанализированы 62 истории родов у родильниц группы высокого инфекционного риска, у которых произошли преждевременные роды. Для сравнения показателей иммунологического исследования была набрана группа контроля — здоровые беременные, родоразрешившиеся в срок, без осложнений (n = 18).

### Сведения об авторах:

БАРИНОВ Сергей Владимирович, доктор мед. наук, профессор, зав. кафедрой акушерства и гинекологии № 2, ФГБОУ ВО ОмГМУ Минздрава России, г. Омск, Россия. E-mail: barinov\_omsk@mail.ru

ТИРСКАЯ Юлия Игоревна, доктор мед. наук, доцент, профессор кафедры акушерства и гинекологии № 2, ФГБОУ ВО ОмГМУ Минздрава России, г. Омск, Россия. E-mail: yulia.tirskaya@yandex.ru

КАДЦЫНА Татьяна Владимировна, канд. мед. наук, доцент кафедры акушерства и гинекологии № 2, ФГБОУ ВО ОмГМУ Минздрава России, г. Омск, Россия. E-mail: tatianavlad@list.ru

ЛАЗАРЕВА Оксана Вячеславовна, канд. мед. наук, доцент кафедры акушерства и гинекологии № 2, ФГБОУ ВО ОмГМУ Минздрава России, г. Омск, Россия. E-mail: lazow@mail.ru

МЕДЯННИКОВА Ирина Владимировна, доктор мед. наук, доцент кафедры акушерства и гинекологии № 2, ФГБОУ ВО ОмГМУ Минздрава России, г. Омск, Россия. E-mail: mediren@mail.ru

ЧУЛОВСКИЙ Юрий Игоревич, канд. мед. наук, доцент, доцент кафедры акушерства и гинекологии № 2, ФГБОУ ВО ОмГМУ Минздрава России, г. Омск, Россия. E-mail: akusheromsk@rambler.ru

Обследование включало:

1) бактериологическое обследование (посевы). Материал: отделяемое цервикального канала, влагалища и полости матки. Забор материала из влагалища и цервикального канала осуществлялся до родоразрешения во время беременности, отделяемое полости матки исследовалось на первые сутки послеродового периода;

2) определение ДНК возбудителей в цервикальном канале и в полости матки (ПЦР). Забор материала из цервикального канала осуществлялся до родоразрешения во время беременности, отделяемое полости матки исследовалось на первые сутки послеродового периода;

3) определение субпопуляционного состава лимфоцитов и уровня цитокинов периферической крови беременной проводилось во время беременности, до начала родовой деятельности.

ПЦР исследование включало определение ДНК следующих потенциальных возбудителей: вируса простого герпеса 1 и 2 типов (HSV-1,2), вируса Эпштейна-Барр (EBV), цитомегаловируса (CMV), вируса герпеса человека 6-го типа (HHV-6), токсоплазм (*T. gondii*) проводили методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) на наборах «ДНК-сорб-AM» и «ДНК-сорб-В» и комплектах для амплификации «АмплиСенс». Детекцию результатов осуществляли на мультисканальном автоматическом люминесцентном анализаторе «АЛА-1/4» по конечной точке («Biosan»).

Бактериологическое исследование выполнялось по стандартной методике, а также с использованием коммерческих тест-систем «Genitalsystem». С помощью бактериологического исследования устанавливался вид микроорганизма и уровень обсемененности данным возбудителем.

Исследование было выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинкской декларации. Протокол исследования был одобрен Этическим комитетом ФГБОУ ВО ОмГМУ Минздрава России (протокол № 12 от 4.03.2020 г. До включения в исследование у всех участников было получено письменное информированное согласие.

Статистическая обработка полученных данных проводилась с применением интегральной системы для комплексного статистического анализа данных

«STATISTICA 6.0». Рассчитывалась доверительная вероятность показателя выборки (95% ДИ). Корреляционный анализ проводили с помощью метода Спирмена и определения гамма-корреляции. Рассчитывали основные статистические показатели (средняя, медиана, стандартное отклонение, верхний и нижний квартили, минимальное и максимальное значения) и проверяли вариационные ряды на характер распределения. Было установлено, что целесообразно использовать непараметрические критерии. Для сравнения групп по непрерывным количественным признакам использовали критерий Манна–Уитни для независимых выборок. Для всех сравнений нулевая гипотеза отвергалась, а альтернативная принималась при  $p < 0,05$ . Данные представлены в формате  $Me (Q1; Q3)$ , где  $Me$ : медиана; квартили  $Q1$  и  $Q3$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ

При проведении исследования акушерского анамнеза у пациенток инфекционного риска выявлено, что 63,6 % (95% ДИ: 58,6-68,3 %) женщин в анамнезе прерывали беременность методом медицинского аборт (32,7 % однократно и 30,9 % дважды и более), 30,7 % (95% ДИ: 26,2-35,5 %) женщин имели в анамнезе самопроизвольные выкидыши, 14,4 % (95% ДИ: 11,2-18,2 %) перенесли неразвивающуюся беременность, которая потребовала проведения инструментального удаления плодного яйца.

Анализ инфекционной заболеваемости включенных в исследование пациенток показал, что наиболее часто встречались воспалительные заболевания органов малого таза – 47,6 % (95% ДИ: 42,6-52,3 %). Нарушения микробиоценоза влагалища регистрировались в 36,9 % случаев (95% ДИ: 32,2-41,8 %), цервициты – в 34,7 % (95% ДИ: 30,1-39,6 %), перенесенные оперативные вмешательства на маточных трубах – в 8,5 % (95% ДИ: 5,9-11,7 %), бесплодие – в 5,7 % (95% ДИ: 3,7-8,4 %), нарушения менструального цикла – в 3,5 % (95% ДИ: 1,9-5,8 %) случаев.

Наличие вагинита в анамнезе коррелировало с его рецидивами во время беременности (корреляция гамма:  $\gamma = 0,59$ ;  $p = 0,0000$ ) и многоводием ( $\gamma = 0,21$ ;  $p = 0,022$ ). Хронический эндометрит имел статистически значимую связь ( $\gamma = 0,39$ ;  $p = 0,0000$ ) с мало-

### Information about authors:

BARINOV Sergey Vladimirovich, doctor of medical sciences, professor, head of the department of obstetrics and gynecology N 2, Omsk State Medical University, Omsk, Russia. E-mail: barinov\_omsk@mail.ru

TIRSKAYA Yulia Igorevna, doctor of medical sciences, docent, professor of the department of obstetrics and gynecology N 2, Omsk State Medical University, Omsk, Russia. E-mail: yulia.tirskaya@yandex.ru

KADTSYNA Tatyana Vladimirovna, candidate of medical sciences, docent of the department of obstetrics and gynecology N 2, Omsk State Medical University, Omsk, Russia. E-mail: tatianavlad@list.ru

LAZAREVA Oksana Vyacheslavovna, candidate of medical sciences, docent of the department of obstetrics and gynecology N 2, Omsk State Medical University, Omsk, Russia. E-mail: lazow@mail.ru

MEDYANNIKOVA Irina Vladimirovna, doctor of medical sciences, docent of the department of obstetrics and gynecology N 2, Omsk State Medical University, Omsk, Russia. E-mail: mediren@mail.ru

CHULOVSKY Yuri Igorevich, candidate of medical sciences, docent, docent of the department of obstetrics and gynecology N 2, Omsk State Medical University, Omsk, Russia. E-mail: akusheromsk@rambler.ru

водиим во время беременности. Перенесенные оперативные вмешательства на маточных трубах закономерно зависели от наличия воспалительных заболеваний органов малого таза ( $\gamma = 0,4$ ;  $p = 0,002$ ) и имели сильную корреляционную связь с бесплодием ( $\gamma = 0,75$ ;  $p = 0,0000$ ).

Хронические воспалительные заболевания мочевыделительной системы регистрировались у 27,1 % наблюдаемых (95% ДИ: 22,8-31,7 %), хронические воспалительные заболевания органов дыхания – у 18,6 % (95% ДИ: 14,9-22,7 %), ожирение – у 18 % (95% ДИ: 14,4-22,1 %), артериальная гипертензия – у 11,9 % (95% ДИ: 8,9-15,5 %), варикозная болезнь вен нижних конечностей – у 6,3 % (95% ДИ: 4,1-9,1 %), сахарный диабет – у 2,2 % (95% ДИ: 1,0-4,2 %) женщин. Развитие преэклампсии значимо зависело от наличия артериальной гипертензии ( $\gamma = 0,69$ ;  $p = 0,0000$ ) и ожирения ( $\gamma = 0,69$ ;  $p = 0,0000$ ).

Наиболее частыми осложнениями настоящей беременности у наблюдаемых пациенток были воспалительные изменения во влагалище (вагиниты – 53,6 %; 95% ДИ: 48,6-58,6 %), которые в 49,8 % случаев осложнялись рецидивирующей угрозой прерывания (95% ДИ: 44,8-54,8 %), в 64,3 % (95% ДИ: 59,4-69 %) преждевременным разрывом плодных оболочек и рождением маловесных детей ( $\gamma = -0,13$ ;  $p = 0,048$ ). Острые респираторные заболевания перенесли во время настоящей беременности 20,5 % женщин (95% ДИ: 16,7-24,8 %), обострение хронических воспалительных заболеваний мочевыделительной системы отмечено у 18,9 % беременных (95% ДИ: 15,2-23,1 %). Преэклампсия разной степени тяжести встречалась у 39,1 % (95% ДИ: 34,3-44,1 %) наблюдаемых, в том числе в сочетании с задержкой роста плода – в 26,5 % (95% ДИ: 22,6-31,1 %) случаев.

В группе инфекционного риска преждевременные роды зарегистрированы в 47,9 % (95% ДИ: 42,8-52,8 %) случаев.

В 45,3 % (95% ДИ: 40,6-50,5 %) преждевременные роды происходили в сроке от 32 до 37 недель; 40 % (95% ДИ: 35,3-45,1 %) в сроке 28-32 недели и в 14,7 % (95% ДИ: 11,2-18,2 %) случаев преждевременные роды начинались в сроках 22-28 недель, когда вес плода составлял 500-999 г (табл. 1).

При преждевременных родах операция кесарева сечения проводилась у 58,3 % (95% ДИ: 43,2-72,4%) женщин, в большинстве случаев в экстренном порядке (75,0 %). Основными показаниями к операции кесарева сечения явились: 28,6 % (95% ДИ: 16,5-43,5 %) случаев дородовое излитие околоплодных вод при наличии рубца на матке после предыдущей операции или развившаяся в родах острая гипоксия плода (28,6 %; 95% ДИ: 16,5-43,5 %). В 22,8 % (95% ДИ: 18,8-27,2 %) показанием для кесарева сечения явилась преэклампсия различной степени. У 9,9 % (95% ДИ: 3,2-21,8 %) беременных основной группы кесарево сечение проведено по поводу хронической гипоксии плода и задержки его роста. В 30,6 % (95% ДИ: 26,1-35,3 %) случаев

операция кесарево сечение осложнилась гипотонией матки и кровотечением, потребовавших в 22,2 % (95% ДИ: 18,2-26,6 %) проведения перевязки маточных сосудов.

Родоразрешились в срок 37-41 неделя 52,1 % (95% ДИ: 47,2-57,2 %) беременных группы инфекционного риска. При этом в 64,3 % (95% ДИ: 59,4-69 %) роды осложнились преждевременным разрывом околоплодных оболочек и несвоевременным излитием околоплодных вод. Длительность безводного промежутка при родоразрешении через естественные родовые пути составила  $30,29 \pm 5,12$  часов.

Роды через естественные родовые пути в группе инфекционного риска в 22,2 % (95% ДИ: 18,2-26,6 %) случаев осложнились разрывом шейки матки, в 14,6 % (95% ДИ: 11,3-18,4 %) промежности, в 19,9 % (95% ДИ: 16,1-24,1 %) случаев проводилось ручное обследование полости матки по поводу кровотечения (12,9 %), гипотонии матки (13,5 %) и задержки частей последа (2,9 %).

У 32,1 % ( $n = 114$ ) родильниц группы инфекционного риска в послеродовом периоде были диагностированы следующие осложнения: послеродовой эндометрит – 14,9 %; субинволюция матки – 55,3 %; лохиометра – 29,8 %, а у 67,9 % родильниц данной группы послеродовый период протекал без осложнений.

При этом более половины (54,4 %) осложнений возникало у женщин, перенесших преждевременные роды. В данной подгруппе пациенток сохранилась та же тенденция среди нозологии осложнений: чаще всего (54,8 %) диагностировалась субинволюция матки, на втором месте по частоте встречаемости находилась лохиометра (33,9 %), эндометрит составил 11,3 %. При этом большее число осложнений возникло при родоразрешении в сроках 28-32 недели (16,5 %).

На втором этапе исследования нами был проведен анализ 62 историй родильниц группы высокого инфекционного риска, у которых произошли преждевременные роды. Для сравнения показателей иммунологического исследования была набрана группа здоровых родильниц ( $n = 18$ ).

Результаты бактериологического исследования пациенток, родоразрешившихся преждевременно, представлены в таблице 2.

Результаты, полученные при бактериологическом исследовании, свидетельствуют о том, что сре-

**Таблица 1**  
Распределение преждевременных родов по гестационным срокам ( $n = 170$ )

**Table 1**  
Distribution of preterm births by gestational age ( $n = 170$ )

Срок гестации (неделя)	Преждевременные роды		
	абс.	%	95%ДИ
32-37	77,0	45,3	40,6 – 50,5
28-32	68,0	40,0	35,3 – 45,1
22-28	25,0	14,7	11,2 – 18,2

Таблица 2  
 Культура влагалища, шейки матки и матки у женщин с преждевременными родами  
 Table 2  
 Vaginal, cervical and uterine culture in women with preterm delivery

Влагалище		Цервикальный канал		Полость матки	
Возбудитель	%	Возбудитель	%	Возбудитель	%
<i>Ureaplasma urealiticum</i>	42,5	<i>Ureaplasma urealiticum</i>	34,5	<i>Enterococcus</i>	41,0
<i>Staphylococcus</i>	32,2	<i>Enterococcus</i>	27,6	<i>Staphylococcus</i>	38,1
<i>Enterococcus</i>	28,7	<i>Mycoplasma hominis</i>	17,2	<i>Ureaplasma urealiticum</i>	20,9
<i>Escherichia coli</i>	14,9	<i>Escherichia coli</i>	14,9	<i>Escherichia coli</i>	20,9
<i>Candida</i>	13,8	<i>Candida</i>	11,5	<i>Corynebacterium</i>	13,4
<i>Streptococcus</i>	9,2	<i>Gardnerella</i>	5,7	<i>Candida</i>	9,7
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	2,3	<i>Staphylococcus</i>	4,6	<i>Mycoplasma hominis</i>	6,7
<i>Corynebacterium</i>	2,3	<i>Proteus vulgaris</i>	1,1	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	2,9
<i>Proteus vulgaris</i>	1,1	-	-	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	2,9
<i>Acinetobacter</i>	1,1	-	-	<i>Enterobacter cloacae</i>	2,2
-	-	-	-	<i>Acinetobacter</i>	1,5
-	-	-	-	<i>Streptococcus</i>	0,92

ди возбудителей, обнаруженных в репродуктивной системе при преждевременных родах, в четверку лидеров входят представители семейств *Mycoplasmataceae*, *Enterococcaceae* и *Staphylococcaceae*.

При бактериологическом исследовании содержимого полости матки в первые сутки послеродового периода у пациенток группы инфекционного риска наличие патогенных возбудителей было выявлено у 97,18 % (95% ДИ: 92,8-99,3 %) наблюдаемых. Определение ведущего инфекционного агента показало преобладание *Enterococcus (faecalis, faecium)* (41,0 %; 95% ДИ: 32,6-50 %). При этом *Enterococcus faecalis* выявлялся чаще – 78,2 % (95% ДИ: 70,2-84,9 %). Необходимо отметить, что при исследовании вагинального биотопа данный возбудитель был на третьем месте по частоте встречаемости, в цервикальном канале он поднялся на второе ранговое место, а в полости матки это был наиболее часто выявляемый патоген.

Представители рода *Staphylococcus (haemolyticus, chromogenes, aureus, intermedius, cohnii, warneri)* выявлялись в полости матки у 38,1 % (95% ДИ: 29,9-46,9%) родильниц инфекционного риска. *Staphylococcus haemolyticus* среди других представителей данного рода высевался в 60,8 % (95% ДИ: 52-69,1 %) случаев. *Staphylococcus aureus* – в 15,7 % (95% ДИ: 10-23 %), *Staphylococcus warneri* – в 17,7 % (95% ДИ: 11,7-25,2 %). Стафилококки в вагинальном биотопе были на втором месте по частоте встречаемости, в цервикальном канале определялись редко (4,6 %; 95% ДИ: 1,7-9,7 %), в полости матки опять поднялись на второе ранговое место (табл. 2).

Представители семейства *Mycoplasmataceae* в аспирате из полости матки определялись в 27,6 % (95% ДИ: 20,2-36 %) случаев, из них *Ureaplasma urealiticum* – 20,9 %, *Mycoplasma hominis* – 6,7 %). Несмотря на то, что *Ureaplasma urealiticum* в отделяемом влагалища и цервикального канала занимала лидирующее место по частоте обнаружения, в полости матки переместилась на третье ранговое место.

*E. coli* (20,9 %; 95% ДИ: 14,4-28,8 %) занимала стабильное четвертое место среди всех представителей биотопа как влагалища и цервикального канала, так и полости матки. *Corynebacterium* – 13,4 % (95% ДИ: 8,1-20,4 %).

Дрожжеподобные грибы рода *Candida* определялись в полости матки у 9,7 % (95% ДИ: 5,3-16 %) наблюдаемых инфекционного риска, *Candida albicans* – 92,3 %, в остальных случаях диагностировалась *Candida tropicalis*.

*Klebsiella pneumoniae* отсутствовала в цервикальном канале, во влагалище и в полости матки выявлен одинаковый рост (2,3 % и 2,9 %, соответственно).

В аспирате из полости матки впервые были выделены такие представители грамотрицательной флоры, как *Pseudomonas aeruginosa* (2,9 %; 95% ДИ: 0,8-9,8 %) и *Enterobacter* (2,2 %; 95% ДИ: 0,5-6,4 %).

*Acinetobacter* в полости матки выявлялся так же редко, как и во влагалище (1,1 % и 1,5 %, соответственно).

Ассоциации микроорганизмов встречались у 32,53 % (95% ДИ: 24,7-41,1 %) наблюдаемых. Наиболее часто наблюдались комбинации: *Enterococcus* и *Ureaplasma urealiticum* (12,5 %; 95% ДИ: 7,4-19,3 %), *Enterococcus* и *Staphylococcus* (8,1 %; 95% ДИ: 4,1-14,1 %), *Enterococcus* и *E. coli* (6,8 %; 95% ДИ: 3,2-12,5 %).

Учитывая тот факт, что множество микроорганизмов являются внутриклеточными паразитами, нами проведено изучение содержимого цервикального канала и полости матки методом ПЦР диагностики с целью выявления персистирующих, некультивируемых форм возбудителей и вирусов (табл. 3).

Обращает на себя внимание значительное преобладание биовара *Ureaplasma Parvum*. Данный микроорганизм определялся у 85,48 % наблюдаемых в цервикальном канале и у 77,4 % в полости матки. На втором месте по частоте встречаемости в отделяемом цервикального канала выявлялся Epstein-Barr

Таблица 3

Верификация ДНК возбудителя в отделяемом цервикального канала и полости матки методом ПЦР у пациенток с преждевременными родами

Table 3  
PCR detection of cervical and uterine pathogens in women with preterm delivery

Возбудитель	Цервикальный канал		Полость матки	
	абс	%	абс	%
Ureaplasma Parvum	53	85,48	48	77,4
Epstein-Barr virus	11	17,2	7	11,3
Chlamidia trachomatis	5	8,0	3	4,8
Human Herpes virus 6	5	8,0	5	8,1
Herpes simplex virus I,II	4	6,9	2	3,2
Mycoplasma hominis	4	6,9	3	4,8
Toxoplasma gondii	4	6,9	1	1,6
Mycoplasma genitalium	3	4,6	3	4,8
Cytomegalovirus hominis	1	2,3	5	8,1
Rotavirus	1	2,3	1	2,3
Listeria monocytogenes	1	1,1	1	1,1

virus (17,2 %; 95% ДИ: 10-26,8 %). У 14,9 % наблюдаемых беременных выявлялись вирусы простого герпеса, при этом в 8 % случаев регистрировался шестой тип вируса и в 6,9 % первый и второй типы. Результаты исследования показали, что представитель подсемейства Betaherpesvirinae Cytomegalovirus в полости матки при преждевременных родах определялся в 3,5 раза чаще, чем в отделяемом цервикального канала. В 58,5 % (95% ДИ: 47,4-69 %) случаев регистрировалась моноинфекция, в остальных случаях – микст-инфицирование. В основном встречались различные ассоциации представителей герпесвирусной группы (Herpes simplex virus тип I,

II, тип 6, Epstein-Barr virus, Cytomegalovirus hominis).

Присутствие ДНК Epstein-Barr virus в сыворотке крови коррелировало ( $r = 0,34$ ;  $p = 0,001$ ) с преждевременными родами. Human Herpes virus 6 также имел среднюю ( $r = 0,27$ ), но значимую ( $p = 0,010$ ) коррелятивную связь с досрочным завершением беременности.

Результаты оценки иммунного статуса пациенток с преждевременными родами представлены в таблице 4. Полученные данные сравнивались с аналогичными показателями у здоровых пациенток с не осложненными родами.

Таблица 4

Показатели иммунофенотипирования лимфоцитов и уровень цитокинов периферической крови (Me (25%;75%))

Table 4  
lymphocyte immunophenotyping and peripheral blood cytokine levels (IU (25%; 75%))

Показатель	Преждевременные роды (n = 62)	Здоровые роженицы (n = 18)	Манна-Уитни	
			U	p
CD3+ (%)	65,8 (59,4;74,0)	68 (60,3;76,5)	287,5	0,6055
CD3+/CD4+ (%)	32,4 (30,2;49,1)	30,6 (28,4;34,8)	269,0	0,3876
CD3+/CD8+ (%)	30 (24,6;31,8)	31,6 (30,0;37,0)	189,0	0,0180
CD19+/CD20+ (%)	11,2 (5,9;15,5)	12,5 (8,9;15,4)	275,0	0,4525
CD5+/CD19+ (%)	1,1 (0,2;2,4)	1,05 (0,2;1,4)	249,5	0,2186
CD16+/CD56+ (%)	13,22(10,8;16,3)	6,8 (6,2;12,6)	171,0	0,0086
ИРИ (Ед.)	1,07 (0,9;1,5)	0,96 (0,86;1,24)	238,0	0,1481
IgA (МЕ/мл)	1,9 (1,5;2,5)	1,68 (1,4;2,1)	268,5	0,3825
IgM (МЕ/мл)	1,6 (0,9;2,4)	2,25 (2,0;2,8)	182,5	0,0128
IgG (МЕ/мл)	12,3 (9,1;15,6)	10,6 (9,8;13,3)	284,0	0,5604
IFN-γ спонтанный (Ед/мл)	5,4 (3,1;18,2)	87,4 (61,1;147)	46,0	0,0000
IFN-γ стимулированный (Ед/мл)	1130,65 (890,8;1567,0)	1588 (1467,67;1696)	164,0	0,0046
IL-1β (пг/мл)	74,1(63,2;117,1)	2,01 (0,4;3,2)	0,0	0,0000
IL-6 (пг/мл)	12,4 (3,2;32,8)	3,1 (0,1;8,0)	153,0	0,0023
IL-8 (пг/мл)	50,3 (6,8;124,0)	18,4 (2,6;35,7)	185,0	0,0146
IL-10 (пг/мл)	0 (0;5,7)	0 (0;0,60)	214,5	0,0591
TNF-α (пг/мл)	61,6 (44,5;74,6)	3 (1,1;14,0)	14,0	0,0000
Лактоферрин (нг/мл)	1290,4 (705,6;1600,0)	750,1 (515,1;1846)	265,0	0,3477
CD14+/HLA-DR+ (%)	81,5 (77,3;90,5)	81,6 (79,9;85,4)	313,0	0,9700

Полученные данные свидетельствовали о повышении в 2 раза ( $p = 0,0086$ ) количества лимфоцитов с фенотипом CD16+/CD56+ (natural killers) и снижении CD3+/CD8+ ( $p = 0,0180$ ) в группе женщин с преждевременными родами.

Отмечается снижение уровня IFN- $\gamma$ , как спонтанного ( $p = 0,0000$ ), так и стимулированного ( $p = 0,0046$ ), у женщин с преждевременными родами по сравнению со здоровыми беременными. Результаты оценки изученного спектра цитокинов показали следующее: при преждевременных родах уровень активности провоспалительных цитокинов (IL-1 $\beta$ ; TNF- $\alpha$ ; IL-6; IL-8) был значимо ( $p < 0,01$ ) выше, чем у женщин из группы контроля. В частности, уровень IL-1 $\beta$  был выше в 37 раз по сравнению с группой контроля, уровень IL-6 и IL-8 — в 6 и 2,7 раза соответственно превышал аналогичный показатель в группе контроля. Концентрация TNF- $\alpha$  в крови беременных, родоразрешившихся преждевременно, была в 20,5 раз выше, чем у беременных, родивших своевременно.

## ОБСУЖДЕНИЕ

Проведенный анализ показал, что пациентки группы инфекционного риска имеют осложненный акушерско-гинекологический и соматический анамнез. Неоднократные роды, аборт и выкидыши, рецидивирующие воспалительные заболевания органов малого таза, нарушения микробиотоза влагалища, соматические заболевания, в том числе инфекционного генеза, неблагоприятно сказываются на течении беременности, послеродового периода.

Значительное распространение хронических инфекционно-воспалительных заболеваний у женщин репродуктивного возраста исходно способствует снижению неспецифической резистентности организма. При возникновении беременности происходят физиологические адаптационные перестройки иммунной системы. Все это приводит к активизации инфекционных агентов в организме беременной, длительной их персистенции, что в конечном итоге реализуется в виде последующих осложнений [5, 10].

У беременных инфекционного риска гравидарный период осложняется рецидивирующей угрозой прерывания (49,8 %), преждевременным разрывом плодных оболочек (64,3 %), родовым излитием околоплодных вод с последующим длительным безводным периодом. Почти у каждой второй пациентки (47,9 %) беременность заканчивается преждевременно с рождением маловесных, недоношенных детей. У каждой третьей роженицы группы инфекционного риска роды через естественные родовые пути и кесарево сечение осложняются гипотонией матки и кровотечением (30 %), что требует дополнительных хирургических манипуляций, создавая еще больший риск возникновения гнойно-септических осложнений в послеродовом периоде. Полученные данные согласуются с результатами других исследований [4].

У каждой третьей пациентки (32,1 %) послеродовый период осложняется воспалительным процессом с преобладанием нарушения процессов инволюции матки. Более половины осложнений (54,4 %) возникают у женщин, перенесших преждевременные роды.

В настоящее время не вызывает сомнения, что состояние микрофлоры влагалища оказывает непосредственное влияние на исходы беременности и родов. Дисбаланс микробиотоза влагалища увеличивает риск преждевременных родов и послеродовых воспалительных осложнений [6-9, 11].

Результаты нашего исследования свидетельствуют о том, что у пациенток с преждевременными родами преобладала условно-патогенная микрофлора в отделяемом влагалища, цервикального канала. Преимущественно встречались как грамположительные микроорганизмы (*Enterococcus* (*faecalis*, *faecium*), *Staphylococcus* (*haemolyticus*, *chromogenes*, *aureus*, *intermedius*, *cohnii*, *warneri*), *Streptococcus*), так и грамотрицательные (*E. coli*, *Klebsiella*, *Proteus*, бактерии семейства *Mycoplasmataceae*). При этом нами выявлена взаимосвязь контаминации полости матки данными штаммами возбудителей, что однозначно свидетельствует о восходящем пути инфицирования, и вероятно приводит к преждевременным родам у данной категории пациенток.

Обращает на себя внимание высокий уровень обсеменности цервикального канала и полости матки сероваром *Ureaplasma parvum* у женщин с преждевременными родами. Данный возбудитель определялся у каждой второй пациентки (48-53 %). Аналогичные результаты были получены при исследовании, проведенном Австрийскими учеными [12, 13]. Это позволяет предположить, что присутствие в цервикальном канале во время беременности *Ureaplasma parvum* может увеличивать риск самопроизвольных преждевременных родов.

Учитывая известный факт о том, что вагинальные инфекции часто вызваны ассоциациями микроорганизмов, особенно неблагоприятным считается сочетание бактериальной и вирусной инфекций. Среди вирусных инфекций большую актуальность и негативное влияние на течение беременности имеют вирусы семейства герпеса [14, 15].

По результатам проведенных нами исследований у женщин с преждевременными родами было выявлено персистенция представителей семейства *Herpesviridae*, как в цервикальном канале, так и в полости матки: наиболее часто гаммагерпесвирус — Epstein-Barr virus (17,2 %; 95% ДИ: 10-26,8 %).

Представители бетагерпесвирусов Human Herpesvirus-6 и Human cytomegalovirus (Human Herpesvirus-5) определялись у 8 % и 2,3 % беременных, соответственно. Human Herpesvirus-1,2 представители альфагерпесвирусов выявлялись у 6,9 % наблюдаемых.

Необходимо отметить, что во всех выявленных случаях вирусыведения классических клинических проявлений инфекции у пациенток не было, что говорит об атипичном варианте течения герпе-

тической инфекции. Представители семейства герпесвирусов обладают уникальной способностью нарушать нормальное функционирование клеток, участвующих в реализации врожденного и адаптивного иммунитета, выключая белковый синтез в инфицированных клетках. Это объясняет высокую частоту перенесенных воспалительных заболеваний органов малого таза, рецидивирующих вагинитов, цервицитов, значительное преобладание экстрагенитальной патологии инфекционной природы в данной группе пациенток.

Реализация инфекционного процесса определяется не только патогенностью инфекционного агента, но и эффективностью защитных механизмов организма. Основными лабораторными маркерами, отражающими активацию инфекционного процесса и адекватность иммунного ответа на патоген, являются иммунологические показатели [3, 10]. В ответ на воздействие инфекта цитокины первыми появляются в каскаде иммунных реакций и определяют дальнейшее течение процесса путем вовлечения в него фагоцитирующих и цитолитических клеток с их последующей активацией [7, 9]. В связи с чем нами проведена оценка иммунного статуса пациенток с преждевременными родами в сравнении со здоровыми женщинами.

Проведенные исследования позволили сделать вывод о том, что преждевременные роды сопровождаются достоверным повышением уровня CD16+/CD56+ на фоне снижения CD3+/CD8+, возрастанием провоспалительных цитокинов одновременно со снижением противовоспалительных. Снижение уровня IFN- $\gamma$ , как спонтанного ( $p = 0,0000$ ), так и стимулированного ( $p = 0,0046$ ), у женщин с преждевременными родами свидетельствовало о несостоятельности противовирусного ответа во время беременности при высокой антигенной нагрузке и, как следствие, увеличении риска активации вирусной инфекции.

Результаты оценки изученного спектра цитокинов показали следующее: при преждевременных родах уровень активности провоспалительных цито-

кинов (IL-1 $\beta$ ; TNF- $\alpha$ ; IL-6; IL-8) был значимо выше, чем у женщин из группы контроля, что свидетельствовало об активации фагоцитоза. Интенсивный воспалительный ответ, опосредованный IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$ , IL-6, IL-8, вызывает повреждение и разрыв плодных оболочек, усиление сокращений матки и биохимические и структурные изменения в шейке матки, что реализуется преждевременным завершением беременности.

## ВЫВОДЫ

Гестационный период у беременных группы инфекционного риска в 49,8 % случаев осложняется рецидивирующей угрозой прерывания, в 64,3 % преждевременным разрывом плодных оболочек, родовым излитием околоплодных вод с последующим длительным безводным периодом и рождением маловесных, недоношенных детей (47,9 %).

У пациенток группы инфекционного риска, родоразрешившихся преждевременно, имеются различные нарушения влагалищного микробиоценоза, при этом присутствует микст-инфицирование и ведущая роль в формировании дисбиоза принадлежит сочетанию бактериальной грамотрицательной (*Ureaplasma urealyticum*, *escherichia coli*) и грамположительной микрофлоры (энтерококку и стафилококку) на фоне персистенции представителей семейства Herpesviridae у каждой четвертой пациентки.

Длительное персистенция вирусно-бактериальных ассоциаций приводит к активации провоспалительного звена иммунной системы с последующим запуском преждевременных родов.

## 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

- Veresova AA, Tyutyunnik VL, Kan NE, Balushkina AA. Modern ideas about the development of postpartum infectious and inflammatory complications. *Questions of Gynecology, Obstetrics and Perinatology*. 2013; 12(4): 30-37. Russian (Вересова А.А., Тютюнник В.Л., Кан Н.Е., Балушкина А.А. Современные представления о развитии послеродовых инфекционно-воспалительных осложнений // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2013; 12(4): 30-37.)
- Silasi M, Cardenas I, Kwon JY, Racicot K, Aldo P, Mor G. Viral infections during pregnancy. *Am J Reprod Immunol*. 2015; 73(3): 199-213.
- Cappelletti M, Della Bella S, Ferrazzi E, Mavilio D, Divanovic S. Inflammation and preterm birth. *J Leukoc Biol*. 2016; 99(1): 67-78.
- Woodd SL, Montoya A, Barreix M, Pi L, Calvert C, Rehman AM et al. Incidence of maternal peripartum infection: A systematic review and meta-analysis. *PLoS Med*. 2019; 16(12): e1002984.
- Krasnyj AM, Kan NE, Tyutyunnik VL, Sadekova AA, Saribekova AG, Kokoeva DN et al. Predicting preterm birth by combined detection of cytokines and extracellular DNA. *Obstetrics and Gynecology*. 2019; 1: 86-91. Russian (Красный А.М., Кан Н.Е., Тютюнник В.Л., Садекова А.А., Сарибекова А.Г., Кокоева Д.Н. и др. Прогнозирование преждевременных родов путем комбинированного определения цитокинов и внеклеточной ДНК // Акушерство и гинекология. 2019. № 1. С. 86-91.)



6. Dunn AB, Dunlop AL, Hogue CJ, Miller A, Corwin EJ. The microbiome and complement activation: a mechanistic model for preterm birth. *Biol Res Nurs*. 2017; 19(3): 295-307.
7. Helmo FR, Alves EAR, Moreira RAA, Severino VO, Rocha LP, Monteiro MLGDR et al. Intrauterine infection, immune system and premature birth. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2018; 31(9): 1227-1233.
8. Freitas AC, Bocking A, Hill JE, Money DM. VOGUE Research Group. Increased richness and diversity of the vaginal microbiota and spontaneous preterm birth. *Microbiome*. 2018; 6(1): 117.
9. Romero R, Espinoza J, Kusanovic JP, Gotsch F, Hassan S, Erez O et al. The preterm parturition syndrome. *BJOG*. 2006;113 Suppl 3: 17-42.
10. Racicot K, Mor G. Risks associated with viral infections during pregnancy. *J Clin Invest*. 2017; 127(5): 1591-1599.
11. Capoccia R, Greub G, Baud D. *Ureaplasma urealyticum*, *Mycoplasma hominis* and adverse pregnancy outcomes. *Curr Opin Infect Dis*. 2013; 26(3): 231-240.
12. Rittenschober-Böhm J, Waldhoer T, Schulz SM, Pimpel B, Goeral K, Kasper DC et al. Vaginal *Ureaplasma parvum* serovars and spontaneous preterm birth. *Am J Obstet Gynecol*. 2019; 220(6): 594.e1-594.e9. doi: 10.1016/j.ajog.2019.01.237.
13. Payne MS, Ireland DJ, Watts R, Nathan EA, Furfaro LL, Kemp MW et al. *Ureaplasma parvum* genotype, combined vaginal colonisation with *Candida albicans*, and spontaneous preterm birth in an Australian cohort of pregnant women. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2016; 16(1): 312.
14. Shi TL, Huang LJ, Xiong YQ, Zhong YY, Yang JJ, Fu T et al. The risk of herpes simplex virus and human cytomegalovirus infection during pregnancy upon adverse pregnancy outcomes: A meta-analysis. *J Clin Virol*. 2018; 104: 48-55.
15. McGee D, Smith A, Poncil S, Patterson A, Bernstein AI, Racicot K. Cervical HSV-2 infection causes cervical remodeling and increases risk for ascending infection and preterm birth. *PLoS One*. 2017; 12(11): e0188645.

\* \* \*