

Литература

1. Кира Е.Ф. Современные подходы к выбору препарата локального действия в терапии бактериального вагиноза // Акушерство и гинекология. – 2012. – № 7. – С. 59-66.
2. Кудрявцева Л.В., Ильина Е.Н., Говорун В.М., Минаев В.И., Зайцева С.В., Липова Е.В., Баткаев Э.А. Бактериальный вагиноз: пособие для врачей. – М.: Н.п.ф. «Литех», 2003. – 56 с.
3. Кулаков В.И. Практическая гинекология: клинические лекции / под ред. акад. РАМН В.И.Кулакова, проф. В.Н. Прилепской. – 4-е изд., доп. – М.: МЕД-пресс. информ, 2008. – 752 с.
4. Плахова К.И., Гомберг М.А., Атрошкина М.Е., Ильина Е.Н., Говорун В.М. Роль *Atopobium vaginae* при рецидивировании бактериального вагиноза // Вестник дерматологии и венерологии. – 2007. – № 5. – С. 10-13.
5. Сухих Г.Т., Айламазян Э.К., Прилепская В.Н., Трофимов Д.Ю., Савичева А.М., Донников А.Е., Шипицына Е.В. Применение метода полимеразной цепной реакции в реальном времени для оценки микробиоценоза урогенитального тракта у женщин (тест Фемофлор) (медицинская технология) // М., 2011. – 36 с.

Literature

1. Kira E.F. Modern approach on the selection of topical action drugs on the treatment of bacterial vaginosis // Obstetrics and gynecology. – 2012. – № 7. – P. 59-66.
2. Kudryavtseva L.V., Iina E.N., Govorun V.M., Minaev V.I., Zaitseva S.V., Lipova E.V., Batkaev E.A. Bacterial vaginosis: A Handbook for physicians. – M.: N.p.f. «Liteh», 2003. – 56 p.
3. Kulakov V.I. Practical Gynecology: clinical lectures / ed. By Acad. Of RAMS Kulakov, prof. V.N. Prilepской. – 4th ed, dop. – M.: MED-press. inform, 2008. – 752 p.
4. Plakhova K.I., Gomberg M.A., M.E. Atroshkin, Ilyin E.N., Govorun V.M. Role of *Atopobium vaginae* with recurrence of bacterial vaginosis // Journal of Dermatology and venerologii. – 2007. – № 5. – P. 10-13.
5. Sukhikh G.T., Ailamazyan E.K., Prilepskaya V.N., Trofimov D.Yu. Savicheva A.M., Donnikov A.E., Shipitsyna E.V. Application of polymerase chain reaction in real time to assess microbiocenosis of urogenital tract in women (Femoflor test) (medical technology). – M., 2011. – 36 с.

Координаты для связи с авторами: *Власова Марина Александровна* – канд. мед. наук, старший научный сотрудник группы молекулярно-генетической диагностики лаборатории комплексных методов исследования бронхолегочной и перинатальной патологии; *Островская Ольга Васильевна* – д-р мед. наук, ведущий научный сотрудник, руководитель группы молекулярно-генетической диагностики лаборатории комплексных методов исследования бронхолегочной и перинатальной патологии; *Супрун Стефания Викторовна* – д-р мед. наук, главный научный сотрудник Хабаровского филиала ФГБУ « ДНЦ ФПД» СО РАМН – НИИ ОМиД; *Ивахнишина Наталья Михайловна* – канд. биолог. наук, старший научный сотрудник группы молекулярно-генетической диагностики лаборатории комплексных методов исследования бронхолегочной и перинатальной патологии; *Наговицына Елена Борисовна* – канд. мед. наук, старший научный сотрудник группы молекулярно-генетической диагностики лаборатории комплексных методов исследования бронхолегочной и перинатальной патологии; *Кондрашова Евгения Альбертовна* – врач акушер-гинеколог.



УДК 618.36-002:616.98

Н.М. Ивахнишина¹, О.В. Островская¹, О.В. Кожарская²

ВЫЯВЛЕНИЕ ВОЗБУДИТЕЛЕЙ ПЕРИНАТАЛЬНО ЗНАЧИМЫХ ИНФЕКЦИЙ В ПЛАЦЕНТЕ ПРИ НЕДОНОШЕННОЙ БЕРЕМЕННОСТИ

¹Хабаровский филиал ФГБНУ «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания»

СО РАМН – Научно-исследовательский институт охраны материнства и детства, 680022, ул. Воронежская, 49, корп. 1, тел. 8-(4212)-98-05-91, e-mail: iomid@yandex.ru;

²КГБУЗ «Перинатальный центр» министерства здравоохранения Хабаровского края, 680028, ул. Истомина, 85, тел. 8-(4212)-45-40-03, г. Хабаровск

Резюме

Целью работы было определение частоты и спектра возбудителей перинатально – значимых инфекций в плаценте при невынашивании беременности методом ПЦР. Показано, что плаценты при недоношенной беременности были инфицированы в 65,1 % случаев, что в 3,1 раза выше этого показателя при доношенной беременности (37,5 %, $p < 0,05$). При невынашивании в плацентах наиболее часто выявляли *S.pneumoniae* (34 %), *U.urealyticum* (32,5 %)

и Cytomegalovirus (16,3 %). Частота определения пневмококка и цитомегаловируса в плаценте 8,9 и 4,0 раза соответственно превосходила аналогичный показатель при доношенной беременности ($p < 0,05$). Показатели инфицированности плацент уреоплазмой при доношенной и недоношенной беременности существенно не отличались. Такие микроорганизмы как *Mycoplasma hominis*, *Mycoplasma genitalium*, Herpes human virus 4 type, Herpes human virus 6 type, *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus agalactiae*, *Staphylococcus aureus* обнаруживали в единичных случаях. Инфицированность плаценты – одна из составляющих в многофакторной природе невынашивания беременности.

Ключевые слова: невынашивание беременности, плацента, возбудители внутриутробных инфекций.

N.M. Ivakhnishina¹, O.V. Ostrovskaya¹, O.V. Kozharskaya²

SPECIFIC PATHOGEN-PERINATAL SIGNIFICANT INFECTION IN THE PLACENTA IN PRETERM PREGNANCY

*Research Institute of Mother and Child Health Care;
Perinatal Center of Khabarovsk Kray Ministry of Public Health, Khabarovsk*

Summary

Rate and prevalence of perinatally significant infection agents in placenta in habitual miscarriage were identified by PCR method. We found that placentas in incomplete pregnancies were infected in 65,1 % of cases, or 3,1 times more than the rate in full-term pregnancies (37,5 %, $P < 0,05$). Most frequent findings in habitual miscarriage cases were *S. pneumoniae* (34 %), *U. urealyticum* (32,5 %) and Cytomegalovirus (16,3 %). The rate of pneumococcus and cytomegalovirus isolation was 8,9 and 4,0 times lower than that in full-term pregnancy, respectively ($p < 0,05$). Difference in the rate of ureaplasma urealyticum infection of placentas in full-term and incomplete pregnancy was not significant. Such pathogens as *Mycoplasma hominis*, *Mycoplasma genitalium*, Herpes human virus 4 type, Herpes human virus 6 type, *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus agalactiae*, and *Staphylococcus aureus* were only isolated in single cases.

Key words: Habitual miscarriage, placenta, intrauterine infection agents.

Частота невынашивания беременности составляет от 6 до 18 % [5, 7]. Причины этого осложнения многочисленны и в большинстве случаев остаются нераспознанными [1, 5, 6, 7].

Одним из ведущих факторов преждевременного завершения беременности являются инфекции, попадающие в плаценту, полость матки и плод восходящим путем из инфицированных половых путей женщины, через шейку матки и оболочки плодного яйца. Современные методы молекулярной диагностики позволяют выявлять широкий спектр вирусов и бактерий, в том числе трудно культивируемых, в любом клиническом материале, в частности в плаценте. Это может быть использовано для установления причин невынашивания беременности.

Целью нашего исследования явилось изучение частоты встречаемости и спектра возбудителей перинатально – значимых инфекций в плаценте при невынашивании беременности методом полимеразной цепной реакции (ПЦР).

Материалы и методы

Работа проводилась на базе патологоанатомического отделения Краевого перинатального центра. Исследовали образцы плацент 43 женщин, беременность которых завершилась преждевременно (основная группа) на сроке 26-36 недель гестации. Как контрольная группа были изучены образцы плацент 24 пациенток, родивших доношенных живых детей.

Для исследования брали 2-4 кусочка плаценты из разных ее частей. В образцах плацент методом ПЦР выявляли ДНК или РНК *Chlamydia trachomatis*, *Mycoplasma hominis* (M. hom.), *Mycoplasma genitalium* (M. gen.), *Ureaplasma urealyticum* (U. ur.), Cytomegalovirus (CMV), Herpes simplex virus, Herpes human virus 4 type (HHV4), Herpes human virus 6 type (HHV6), Enteroviruses, Rubella, Parvovirus B19, *Listeria monocytogenes*, *Streptococcus pneumoniae* (S. pn.), *Streptococcus pyo-*

genes (S. pyog.), *Streptococcus agalactiae* (S. ag.), *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus* (S. aug.), *Candida albicans*. Работу осуществляли с помощью диагностических систем фирмы «ИнтерЛабСервис» (Москва). Использовали «Способ выявления возбудителей внутриутробных инфекций в аутопсийном материале от погибших плодов и новорожденных», разработанный нами совместно с сотрудниками ФБУН «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии» Роспотребнадзора [4].

Результаты работы обработаны с помощью программы Statistika for Windows 6,0 (Statsoft Inc., США).

Результаты и обсуждение

Возрастной интервал беременных женщин основной группы находился в пределах от 19 до 39 лет. Средний возраст составил $28,4 \pm 6,9$ г. Впервые беременность наступила у 8 женщин (18,7 %). У остальных 35 (81,3 %) – отмечено от 2 до 8 беременностей в анамнезе. Спонтанные выкидыши и мертворождения предшествовали настоящей беременности в 9 случаях (20,9 %). Возраст женщин контрольной группы составил 22-42 года, средний возраст – 29,7 лет. Первородными были 9 пациенток (37,5 %), у остальных регистрировали от 2 до 10 беременностей в анамнезе. В 7 случаях (29,2 %) настоящая беременность развивалась после предшествующих спонтанных выкидышей.

Анализируя данные материнского анамнеза основное внимание уделяли таким факторам риска развития врожденной инфекции и невынашивания беременности, как воспалительные гинекологические заболевания (вагинит, аднексит, цервицит, эндометрит), воспалительные заболевания мочевыводящих путей (цистит, пиелонефрит, гидронефрит), аномалии органов (поликистоз почек, киста яичника, гипоплазия почек), эндокринные нарушения (диабет, ожирение, эутириоз, диффузный зоб). Факторы риска были выявлены у 100 % женщин, как основной, так и контроль-

ной групп. Воспалительные процессы мочеполовых путей, миому матки, эндокринные расстройства регистрировали, в том числе и у первобеременных женщин 22-24 лет.

Сопоставление факторов риска в анамнезе женщин основной и контрольной групп установило, что эндокринные расстройства были выявлены только в группе женщин с невынашиванием беременности – 13,9 %.

Частота встречаемости воспалительных гинекологических заболеваний, аномалий мочеполовых органов, гепатита С, сифилиса, миомы матки, хронических болезней сердца и легких, существенно не различалась в основной и контрольной группе.

Сравнение течения беременности показало, что в основной группе достоверно чаще, чем в группе контроля диагностировали хроническую плацентарную недостаточность (48,8 % и 25,0 %, $p < 0,05$), хроническую гипоксию плода (39,5 % и 0 %, $p < 0,0002$), синдром задержки развития плода (18,6 % и 0 %, $p < 0,02$), нарушение маточно-плацентарного кровообращения (11,6 % и 0 %, $p < 0,05$).

Морфологическое исследование плаценты выявило в основной группе значительно чаще, чем в контрольной признаки плацентарной недостаточности (65,1 % и 29,2 %; $p < 0,002$), воспалительные изменения (44,2 % и 16,7 %; $p < 0,02$). Пороки развития формы плаценты, отрицательно влияющие на плод, течение беременности и родов такие, как плацента, окруженная валиком (pl. circumvallata), плацента, окруженная ободком (pl. marginata), кисты, оболочечное прикрепление пуповины, нарушение имплантации, амниотический тяж на маточной поверхности плаценты, гипоплазия плаценты, преждевременная отслойка диагностировали в 55,8 % случаев в основной группе, что в 2,2 раза чаще, чем в группе контроля – 25,0 % ($p < 0,01$).

Молекулярно-генетические исследования показали, что плаценты основной группы инфицированы в 28 случаях (65,1 %) или в 3,1 раза чаще, чем плаценты контрольной группы – 9 случаев (37,5 %, $p < 0,05$) (таблица).

Возбудители гнойно-септических заболеваний (*S. pneumoniae*, *S. agalactiae*, *S. pyogenes*, *S. aureus*) в основной группе установлены в 41,8 % случаев, в 3 раза чаще, чем в контрольной группе – 12,3 % ($p < 0,01$) (рисунок).

Следующими по частоте инфицирования плацент были возбудители уреамикоплазмоза. Показатели выявления *U. urealyticum* в плаценте при недоношенной (32,6 %) и доношенной (25,0 %) беременности существенно не отличались ($p > 0,05$). Значительная инфицированность плацент уреоплазмами связана с высоким уровнем колонизации генитального тракта женщин репродуктивного возраста (40,0-54,7 %) [3]. Ранее нами было показано, что частота выявления *U. urealyticum* в образцах хориальной и плодовой тканей при ранних спонтанных выкидышах составила 11,9 %, в органах погибших плодов при поздних выкидышах – 4,3 %, в органах погибших новорожденных – *U. urealyticum* не обнаруживали [3]. Таким образом, только в части случаев *U. urealyticum* проникает из генитального тракта в плаценту, еще реже *U. urealyticum* проникает в плод. Результат инфицирования уреоплазмой – носительство или инфек-

ционный процесс – вероятно зависит от преморбидного фона, от массивности возбудителя в генитальном тракте женщины, но убедительных данных, доказывающих это положение нет.

Таблица

Спектр возбудителей перинатально-значимых инфекций, выявленных методом ПЦР в плацентах при недоношенной беременности (n=67)

Плаценты	
Невынашивание беременности, основная группа (n=43)	Доношенная беременность, группа контроля (n=24)
Моноинфекции	
S. pn – 8	S. ag. – 1
U. ur. – 7	U. ur. – 3
	CMV – 1
	HHV6 – 1
Смешанные инфекции	
S. pn.+U.ur – 1	S. pn.+S. pyog.+U. ur – 1
S. pn.+CMV – 4	U.ur.+HHV4 – 2
S. pn.+S. ag. – 1	
S. pn.+S. aur.+S. pyog.+U. ur.+M. gen – 1	
U. ur.+M. hom. – 1	
U. ur.+CMV – 4	
U. ur.+HHV4 – 1	
Всего инфицированных плацент	
28 (65,1 %)	9 (37,5 %)

M. hominis и *M. genitalium* в плацентах при недоношенной беременности выявили в единичных случаях, в плацентах при доношенной беременности – не выявили. Инфицированность *M. hominis* цервикального канала женщин репродуктивного возраста г. Хабаровска варьирует от 15,1 % до 37,2 %, *M. genitalium* – от 2,4 % до 4,8 %. По ранее проведенным исследованиям частота выявления *M. hominis* в образцах хориальной и плодовой тканей при ранних выкидышах составила 7,4 %, *M. genitalium* – 6,0 %. При потерях плода на более поздних сроках гестации в пробах органов погибших плодов и новорожденных *M. hominis* и *M. genitalium* не выявляли [3].

В плацентах основной группы CMV установлен в 16,3 % случаев, что в 4 раза выше, чем в контрольной группе – в 4,1 % ($p < 0,02$). В генитальных мазках женщин репродуктивного возраста г. Хабаровска CMV обнаруживается у 2,3-6,0 % женщин [3]. Вирус широко распространен, пожизненно сохраняется в организме человека, персистирует и репродуцируется в эпителии протоков слюнных желез и лейкоцитах периферической крови. Считается, что наиболее вероятный путь передачи вируса цитомегалии плоду – гематогенный, т. е. посредством передачи возбудителя с кровью матери через плаценту. Вирус может оказать прямое действие на эмбрион и плод вследствие способности поражать различные виды тканей и клеток. Непрямое действие вируса проявляется как следствие патологических процессов в плаценте, нарушения её функции, с исходом в хроническую плацентарную недостаточность, гипоксию плода, задержку развития, невынашивание. Кроме того, выявление цитомегаловируса в плаценте может быть только маркером иммунодефицита, при этом дальнейшего развития инфекционного процесса не происходит.

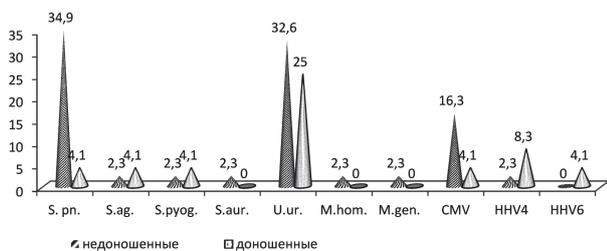


Рис. 1. Сравнение частоты выявления отдельных возбудителей перинатально значимых инфекций в плацентах недоношенных и доношенных детей (%)

Такие микроорганизмы как Herpes human virus 4 type, Herpes human virus 6 type обнаруживали в единичных случаях. В последние годы расширено представление о патогенетическом значении этих вирусов. Доказано, что HHV4 может приводить к внутриутробному инфицированию плода с неблагоприятными исходами беременности и влиять на состояние здоровья детей раннего возраста. Определенный вклад в перинатальную патологию может вносить и вирус HHV6 [2].

В плацентах, как доношенных, так и недоношенных детей не выявлены ДНК/РНК Chlamydia trachomatis, Herpes simplex virus, Enteroviruses, Rubella,

Parvovirus B19, Listeria monocytogenes, Pseudomonas aeruginosa, Candida albicans.

Выводы

Установлены частота и спектр возбудителей, инфицирующих плаценту при невынашивании беременности. В плацентах основной группы в целом геном инфекционных агентов определили в 65,1 % случаев, что в 3,1 раза выше, чем в контрольной группе ($p < 0,05$). При невынашивании в плацентах наиболее часто выявляли *S. pneumoniae* (34 %), *U. urealyticum* (32,5 %) и CMV (16,3 %) Частота выявления *S. pneumoniae* и CMV в 8,9 и 4,0 раза соответственно превосходила аналогичный показатель при доношенной беременности ($p < 0,05$). Инфицированность плацент уреоплазмой при доношенной и недоношенной беременности существенно не отличались.

Такие микроорганизмы, как *Mycoplasma hominis*, *Mycoplasma genitalium*, Herpes human virus 4 type, Herpes human virus 6 type, *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus agalactiae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus* обнаруживали в единичных случаях.

Инфицированность плаценты – одна из составляющих в многофакторной природе невынашивания беременности.

Литература

1. Владимирова Н.Ю., Чижова Г.В. Современные аспекты невынашивания и недонашивания беременности: учебное пособие. – Хабаровск, 2005. – 20 с.
2. Долгих Т.И. Современная стратегия лабораторной диагностики герпесвирусных инфекций, ассоциированных с перинатальной патологией // Справочник КДЛ. – 2011. – № 4. – С. 21-34.
3. Островская О.В. Внутриутробные инфекции, клиничко-морфологическая оценка современной специфической диагностики: автореф. дисс. ... д-ра мед. наук. – Хабаровск, 2009. – 24 с.
4. Островская О.В., Ивахнишина Н.М., Власова М.А. и соавт. Способ выявления возбудителей внутриутробных инфекций в аутопсийном материале от

погибших плодов и новорожденных: методические рекомендации. – Хабаровск, 2012. – 22 с.

5. Савельева Г.М., Шалина Р.И., Курцер М.А. и соавт. Преждевременные роды, как важнейшая проблема современного акушерства // Акушерство и гинекология. – 2012. – № 8/2. – С. 4-10.

6. Серов В.Н. Особенности инфекции в акушерстве, гинекологии и перинатологии // Русский медицинский журнал. – 2006. – Т. 14, № 1. – С. 2-5.

7. Blencowe H., Cousens S., Oestergaard M.Z., et al. National, regional and worldwide estimates of preterm birth rates in the year 2010 with time trends since 1990 for selected countries: a systematic analysis and implications // The Lancet. – 2012. – Vol. 379. – P. 2162-2172.

Literature

1. Vladimirova N.Yu., Chizhova G.V. Modern aspects of miscarriage and premature birth: textbook. – Khabarovsk, 2005. – 20 p.
2. Dolgikh T.I. Modern strategy for laboratory diagnostics of herpesviral infections associated with perinatal pathology // clinical laboratory diagnostics guidebook. – 2011. – № 4. – P. 21-34.
3. Ostrovskaya O.V. Prenatal infections, clinical-morphological evaluation of modern specific diagnosis: thesis of a dissertation of a doctor of medical sciences. – Khabarovsk. – 24 p.
4. Ostrovskaya O.V., Ivakhnishina N.M., Vlasova M.A., et al. Approach for detection of the prenatal in-

fection in autopsy material received from dead fetuses and newborns: guidelines. – Khabarovsk. – 22 p.

5. Savelyeva G.M., Shalin R.I., Kurtser M.A., et al. Premature birth as a most important issue of modern obstetrics // Obstetrics and gynecology. – 2012. – № 8/2. – P. 4-10.

6. Serov V.N. Peculiarities of infection in obstetrics, gynecology and perinatology // Russian medical journal. – 2006. – Vol. 14, № 1. – P. 2-5.

7. Blencowe H., Cousens S., Oestergaard M.Z., et al. National, regional and worldwide estimates of preterm birth rates in the year 2010 with time trends since 1990 for selected countries: a systematic analysis and implications // The Lancet. – 2012. – Vol. 379. – P. 2162-2172.

Координаты для связи с авторами: Ивахнишина Наталья Михайловна – канд. биолог. наук, старший научный сотрудник группы молекулярно-генетической диагностики лаборатории комплексных методов исследования бронхолегочной и перинатальной патологии; Островская Ольга Васильевна – д-р мед. наук, ведущий научный сотрудник, руководитель группы молекулярно-генетической диагностики лаборатории комплексных методов исследования бронхолегочной и перинатальной патологии; Кожарская Ольга Валерьевна – врач-патологоанатом высшей категории.