

А.С. Джумагалиева¹, Л.М. Актаева², С.Ш. Исенова¹, Б.Эгле³, А.А.Санатбаева¹,
Д.Л.Юань¹, А.О.Абишева¹

¹ Казахский Национальный медицинский университет имени С.Д. Асфендиярова

² Министерство здравоохранения РК, Астана

³ Литовский университет медицинских наук, Каунас, Литва

СОВРЕМЕННЫЕ ДАННЫЕ О РОЛИ ИНФЕКЦИОННО-ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ПРОЦЕССОВ В ЭТИОЛОГИИ ПРЕЖДЕВРЕМЕННЫХ РОДОВ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

В представленном обзоре литературы рассматриваются современные данные об инфекционно-воспалительных причинах преждевременных родов на основании изучения систематических обзоров и крупных научных исследований, доступных в отечественной и зарубежной литературе. Особое внимание уделено роли бета-гемолитического стрептококка в этиологии преждевременного прерывания беременности.

Ключевые слова: преждевременные роды, бета-гемолитический стрептококк, невынашивание беременности, перинатальная заболеваемость и смертность.

Актуальность.

Невынашивание беременности – остается одним из основных видов акушерской патологии. Преждевременное прерывание беременности во многом определяет показатели перинатальной заболеваемости и смертности, а также является прямой второй причиной детской смертности в возрасте до 5 лет. По данным Всемирного экономического форума, в рейтинге стран мира по уровню детской смертности Казахстан занимает 54 место. Рождение мертвых детей при преждевременных родах наблюдается в 8—13 раз чаще, чем при своевременных родах. Учитывая высокую социальную значимость преждевременных родов, учреждениями ООН регулярно собираются и систематизируются данные о частоте преждевременных родов в мире [1,2,5,7,9].

По результатам опубликованных исследований в Независимом Международном Медицинском журнале «TheLancet» (июнь 2012) представлены статистические данные по преждевременным родам в 184 странах в период с 1990-2010 года. Авторами установлено, что процент преждевременных родов остается постоянным в пределах от 4% до 18% по отношению к общему числу родов. Самый высокий показатель преждевременных родов регистрируется в Малави (18,1 на 100 случаев родов), Пакистане (15,8), Индонезии (15,5), Монголии (13,5). В Центрально-Азиатском регионе показатели преждевременных родов несколько снижены в Таджикистане (10,7), Кыргызстане (10,4), Казахстане (8,8), Узбекистане (8,7) на 100 случаев родов. Самый низкий показатель – в Латвии (5,3), Белоруссии (4,0) [14]. (рисунок 1).

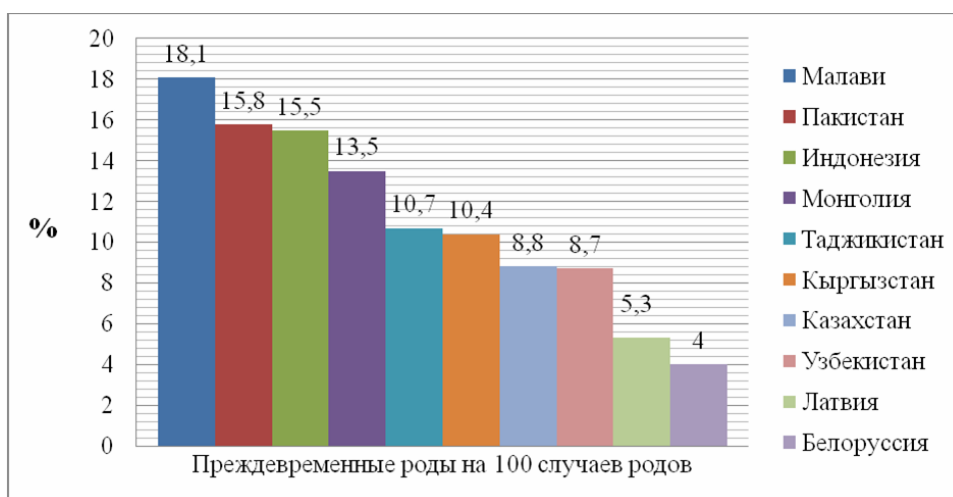


Рисунок 1 - Частота преждевременных родов в мире

По Республике Казахстана частота преждевременных родов значительно снизилась в период с 1996-2015 гг, однако в период 2010-2015 гг остается в пределах 6,4% и не имеет тенденции к снижению, перинатальная смертность среди недоношенных новорожденных составляет 14,84% [23].

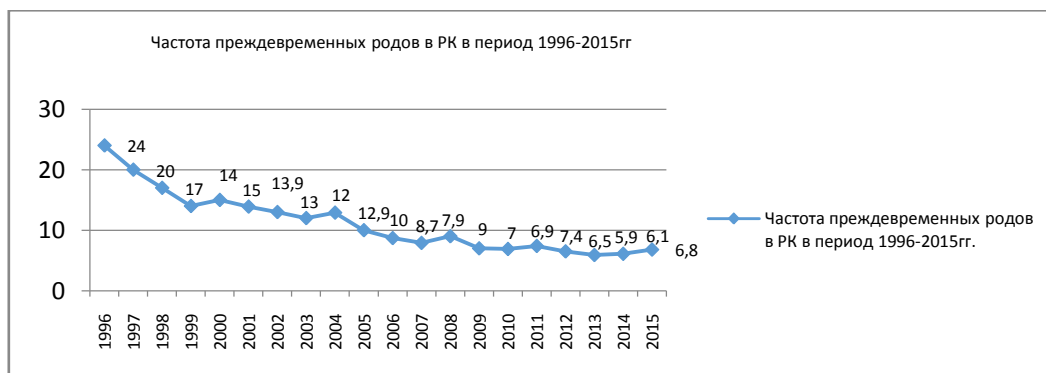


Рисунок 2

Согласно определению, ВОЗ и приказа Министерства здравоохранения Республики Казахстан (МЗ РК) №38-р от 01.03.2006 года «Об утверждении плана мероприятий по переходу РК на критерии живорождения и мертворождения» преждевременными родами принято считать от 22 недель до 36 недель и 6 дней, сопровождающееся рождением недоношенного и физически незрелого плода массой 500-2500 граммов и длиной 25-45 см. В помощь практическим врачам были внедрены протоколы диагностики и лечения: по преждевременным родам, реанимации недоношенных новорожденных, гипотермии, уходу за маловестными новорожденными, разработанные на основании научно обоснованных данных, ориентированных на улучшение клинической практики, снижения перинатальной заболеваемости и смертности.

На сегодняшний день известно, что к преждевременным родам могут приводить причины, связанные со здоровьем беременной, течением беременности, состоянием плода и социально-биологическими условиями. На основании научных исследований, посвященных проблеме преждевременных родов имеются убедительные данные, указывающие на взаимосвязь между наличием инфекционного агента в организме матери и началом преждевременных родов.

Современное стремительное распространение оппортунистических инфекций и изменение особенностей микробиологического спектра оказывают негативное влияние на уровень здоровья населения, причём наиболее неблагоприятно это отражается на репродуктивной системе и период гестации [7].

Принимая во внимание значительную роль, бета гемолитического стрептококка (БГС) в развитии и инициации преждевременных родов во многих странах мира (США, Канада, Австралия, Бельгия, Франция и др.) проводятся скрининговые исследования по выявлению БГС у беременных, что позволило радикально снизить частоту заболеваемости и летальности от данной инфекции у недоношенных новорожденных. Имеются данные, что сведение антибиотикопрофилактики БГС в родах, частота развития менингита у детей в период с 1993 по 2008 год сократилась на 80% [17].

На сегодняшний день в РК в антенатальном и интранатальном периодах обследование беременных и родильниц на БГС не проводится. Однако, для профилактики неонатального сепсиса рутинно назначают антибиотикопрофилактику эритромицином при преждевременном разрыве плодных оболочек и ампициллином при дородовом разрыве плодных оболочек. Все неонатальные инфекции регистрируются под маской внутриутробных инфекций неустановленной этиологии, что может исказить статистику и структуру причин неонатальной заболеваемости и смертности.

Одной из причин преждевременных родов является восходящее инфицирование. По данным многих авторов, имеется связь между субклинически протекающей внутриутробной инфекцией и преждевременными родами. К наиболее часто встречаемым инфекционным агентам, которые приводят к ряду акушерских и неонатальных осложнений можно отнести: *Esherichiacoli*, *Streptococcus faecalis*, *B-hemolytic streptococcus*, *Staphylococcus aureus*, *Gonococcae*, *Bacteroidae*, *Corynebacteriae*, *Campylobacteriae*, *Klebsiella*, *Pseudomonasaeruginosa*, *Mycoplasma*, *Chlamydia*, *Trychomonasi* вирусы.

Структура инфекционно-воспалительных заболеваний в последние десятилетия существенно изменилась, что связано с вовлечением в патологический процесс условно-патогенных микроорганизмов, а также увеличением доли — а в некоторых группах и преобладанием — дисбиотических процессов над воспалительными.

Некоторые авторы обращают внимание на значительную роль в этиологии восходящего инфицирования анаэробных бактерий, в частности фузобактерий. Так же, имеются сведения о том, что причиной преждевременных родов может быть кандидоз уrogenитальной системы беременных женщин. У пациенток, гестационный процесс которых протекает на фоне угрозы прерывания беременности и плацентарной недостаточности, условно-патогенная и патогенная флора высевалась в 2,6 раза чаще. Беременные, пролеченные по поводу различных заболеваний, в том числе инфекций, передающихся половым путем, имеют более высокий удельный вес кандидозных инфекций [12].

На сегодняшний день по официальным данным медицинской статистики в странах Запада, симптомы БВ, ежегодно обнаруживают более чем у 10 млн. женщин. По данным последних научных работ, которые были направлены по изучению факторов риска преждевременных родов, показали значимую связь между наличием БВ и преждевременные роды до 32 недель гестации, что составило - 95%. Риск неблагоприятного исхода беременности при БВ повышается в 2-3 раза при сопутствующей трихомонадной инфекции. Согласно данным ВОЗ бактериальный вагиноз встречается у 20 % беременных и часто носит бессимптомный характер и рассматривается как основная причина преждевременных родов и преждевременного разрыва плодных оболочек.

Наиболее частыми возбудителями, высеваемыми из амниотической жидкости у женщин с ПР и интактными мембранами, являются *Ureaplasma urealyticum*, *Fusobacterium species* и *Mycoplasma hominis*. Все обнаруженные микроорганизмы обладают низкой вирулентностью. У половины пациенток с хориоамнионитом находили более одного возбудителя в околоплодных водах. У 71 % обследуемых содержание микробных агентов было более, чем 10^5 КОЕ/мл. Последние исследования поддерживают предположение о роли *Fusobacterium* и *Mycoplasma species* в развитии преждевременных родов. Другими микроорганизмами, найденные в амниотической жидкости *Gardnerella vaginalis*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Chlamydia trachomatis*, *Trichomonas vaginalis*, гемолитический стрептококк группы В, грамотрицательная флора (*Escherichia coli*, *Enterococcus faecalis*), *Porphyromonas spp.*, и *Mobiluncus spp.* *Ureaplasma urealyticum* и *Mycoplasma hominis* были обнаружены с равной частотой как при ПРПО, так и у пациенток с интактными мембранами. Все виды микоплазменной инфекции способны инициировать синтез простагландинов, что приводит к преждевременным родам. *Ureaplasma urealyticum* обнаруживается в нижних половых путях примерно 70 % беременных женщин и ее присутствие может играть роль в развитии преждевременных родов. Более того, некоторые исследования показали, что колонизация амниотической полости данным возбудителем во втором триместре связана с высоким риском преждевременных родов. Данный возбудитель может быть обнаружен в околоплодных водах еще на 12 неделе беременности [22,23].

Хламидиоз диагностируют у 3-12 % беременных. При хламидийной инфекции могут развиваться уретрит, слизисто-гнойный цервицит, острый сальпингит. У таких беременных происходят преждевременные роды, отмечаются родовое излитие околоплодных вод, их инфицированность, а у 10-30 % детей через 1-3 мес развивается хламидийная пневмония [10].

В исследованиях Vrachnis N. et al. (2010) и Kirchner L. et al. (2007) было выявлено, что возбудителями инфекций перинатального периода являются *Chlamydia*, *Streptococcus*, *Staphylococcus*, *Trichomonas* и вирусы.

По данным Башмаковой М. А. (2010), риск передачи плоду хламидий составляет 50–70 %, стрептококков группы В - 37 %, парвовируса В 19 - 50 %, вирусов цитомегалии и герпеса — 30–50 % при первичной инфекции во время беременности. Авторы в исследованиях указывают, что почти все инфекции у беременных женщин протекают бессимптомно.

Одной из серьезных медико-социальных проблем является урогенитальный хламидиоз. У беременных женщин, инфицированных хламидиями, чаще, чем в популяции, наблюдаются самопроизвольные выкидыши (10–12%), несвоевременное излитие околоплодных вод (20–27%), преждевременные роды (10–15 %) и рождение детей с низкой массой тела.

Peretyatko O. V. и соавт. (2013) указывают, что у женщин с хламидиозом происходит увеличение массы плаценты на 26 %, плацентарно-плодового коэффициента — на 23,9 %.

Самым серьезным последствием интраамниальной инфекции является инфицирование плода. Ранняя неонатальная заболеваемость и смертность при внутриутробном инфицировании встречаются в 5,3-27,4%, а мертворождаемость — в 16,8% случаев. Многие исследования подчеркивают взаимосвязь гестационного возраста и выживаемости новорожденных. В одной из работ было установлено, что среди детей, рожденных до 33 недели беременности, уровень смертности среди инфицированных новорожденных составил 33 %, неинфицированных - 17%. Фетальная бактериемия была обнаружена у 33 % плодов с микробной инвазией в околоплодные воды и у 4 %, чья амниотическая жидкость дала отрицательный результат при бактериологическом исследовании [3, 11].

Для БГС характерно бессимптомное носительство (колонизация). Основными резервуарами стрептококковой инфекции у женщин является кишечник. Исследования, проведенные в США, выявили, что колонизация влагалища и прямой кишки БГС у женщин составляет 20–40%, в Бразилии — 26%, в Индии — 6%, в Италии — 7%, в Австрии — 12%, во Франции 5%, в Норвегии 8%, в Шотландии 6,8%, в России 7%, в Израиле — 2–3% [13]. Максимальную обсеменённость влагалища БГС у беременных наблюдают в сроке 35–37 недель, в связи с чем Center for Diseases Control рекомендует обследовать беременных для выявления колонизации БГС в эти же сроки беременности.

В журнале *ScientificDirect* (сентябрь 2018) приведена статистика многоцентрового исследования младенцев ≤60 дней куда вошли 11 детских больниц США в период с 1 июля 2011 года по 30 июня 2016 года, что составила 31531 недоношенных новорожденных. В этот период исследования в течение первых 24 часов от момента преждевременных родов было обнаружено рост бактериального возбудителя в крови у 497 младенцев и только у 7 младенцев показали отрицательные результаты. Из

497 младенцев с инвазивной бактериальной инфекцией 353 (79,9%) имели бактериемию без менингита, у 64 (14,5%) был бактериальный менингит с бактериемией, а у 25 (5,7%) был бактериальный менингит без бактериемии. БГС составляли большую долю всех случаев инвазивной бактериальной инфекции, в том числе во второй месяц жизни.

По данным журналов, входящих в базу WebofScience (2018) имеются убедительные данные, о высоких показателях перинатальной заболеваемости и смертности в период с сентября 2011 года по декабрь 2015 года, причиной которой была связана с сепсисом у недоношенных новорожденных. При этом перинатальная смертность составила 18%, перинатальная заболеваемость 12% и чаще встречалась у новорожденных мужского пола.

Вышеизложенное свидетельствует о высокой частоте преждевременных родов в мире и РК. Внедрение новых технологий, направленных на профилактику, диагностику, тактику ведения преждевременных родов приведет к снижению частоты преждевременных родов и улучшению перинатальных исходов. Внедрение скрининга БГС в программу ведения беременности с применением экспресс-тестов в родильных домах позволит снизить частоту передачи возбудителя в интранатальном периоде и улучшит перинатальные исходы.

В результате на сегодняшний день продолжают исследования, направленные на изучение и поиск методов ускоренной идентификации микробиота у беременных с высоким риском развития преждевременных родов, что позволит снизить частоту преждевременных родов и улучшит перинатальные исходы путем профилактики и своевременной терапии выявленных инфекционных агентов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- 1 Centers for Disease Control and Prevention. Procedures for collecting clinical specimens for culture of group B Streptococcus (GBS) at 35–37 weeks' gestation. CDC. Available <http://www.cdc.gov/groupbstrep/guidelines/downloads/procedure-collecting.pdf>. November 2010; Accessed: August 24, 2016.
- 2 Screening for asymptomatic bacteriuria in adults: U.S. Preventive Services Task Force reaffirmation recommendation statement // *Ann Intern Med.* – 2008. - №149(1). – P. 43-47.
- 3 MahoImanishi, Janell A. Routh, MarignyKlaber, et al. Estimating the attack rate of pregnancy-associated listeriosis during a large outbreak // *Infectious Diseases in Obstetrics and Gynecology.* - 2015. - №2. – P. 21-28.
- 4 Centers for Disease Control and Prevention. Sexually Transmitted Disease Guidelines // *MMWR.* – 2010. - №59(12). – P. 9-18.
- 5 Blatt AJ, Lieberman JM, Hoover DR, Kaufman HW. Chlamydial and gonococcal testing during pregnancy in the United States // *Am J ObstetGynecol.* – 2012. - №207(1). – P. 55-58.
- 6 H.T. Jordan, M.M. Farley, A. Craig, et al. Revisiting the need for vaccine prevention of late-onset neonatal group B streptococcal disease: a multistate, population-based analysis // *Pediatr Infect Dis J.* - 2008. - №27. – P. 1057-1064.
- 7 Trends in perinatal group B streptococcal disease - United States, 2000-2006 // *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* – 2009. - №58(5). – P. 109-112.
- 8 Crider KS, Cleves MA, Reefhuis J, Berry RJ, Hobbs CA, Hu DJ. Antibacterial medication use during pregnancy and risk of birth defects: National Birth Defects Prevention Study // *ArchPediatrAdolescMed.* – 2009. - №163(11). – P. 978-985.
- 9 Jackson KA, Iwamoto M, Swerdlow D. Pregnancy-associated listeriosis // *Epidemiol Infect.* – 2010. - №138(10). – P. 1503-1509.
- 10 Rours GI, Duijts L, Moll HA, Arends LR, de Groot R, Jaddoe VW. Chlamydia trachomatis infection during pregnancy associated with preterm delivery: a population-based prospective cohort study // *Eur J Epidemiol.* – 2011. - №26(6). – P. 493-502.
- 11 Workowski KA, Berman SM, Douglas JM Jr. Emerging antimicrobial resistance in Neisseria gonorrhoeae: urgent need to strengthen prevention strategies // *Ann Intern Med.* – 2008. - №148(8). – P. 606-613.
- 12 [Guideline] Update to CDC's Sexually transmitted diseases treatment guidelines, 2010: oral cephalosporins no longer a recommended treatment for gonococcal infections // *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* – 2012. - №61(31). – P. 590-594.
- 13 Mittal V, Jain A, Pradeep Y. Development of modified diagnostic criteria for bacterial vaginosis at peripheral health centres in developing countries // *J InfectDevCtries.* – 2012. - №6(5). – P. 373-377.
- 14 U.S. Preventive Services Task Force. Screening for bacterial vaginosis in pregnancy to prevent preterm delivery: recommendation statement // *AnnInternMed.* – 2008. - №148(3). – P. 214-219.

- 15 Новиков, Е.И. Клинико-морфологические особенности поздних самопроизвольных выкидышей сопровождающихся системной воспалительной реакцией // Журнал «Инфекции в хирургии». – 2010. – Т. 8, №1. – С. 9-13.
- 16 Новиков, Е.И. Проблемы невынашивания беременности при восходящем инфицировании последа // Тезисы и материалы сборов военных гинекологов Московского региона. – М.: 2009. – С. 42-44.
- 17 Новиков, Е.И. Роль восходящего инфицирования последа в патогенезе поздних самопроизвольных выкидышей / Е.И. Новиков, М.И. Громов, П.Б. Кравченко // Материалы десятой юбилейной Поволжской научно-практической конференции «Современные пути решения актуальных проблем акушерства и гинекологии». – Саратов: 2012. – С. 134-136.
- 18 Garcia J. Chlamydia, Gonorrhea Linked to Stillbirth or Preterm Birth. URL: <http://www.medscape.com/viewarticle/810588>. Accessed: September 16, 2013..
- 19 Liu B, Roberts CL, Clarke M, Jorm L, Hunt J, Ward J. Chlamydia and gonorrhoea infections and the risk of adverse obstetric outcomes: a retrospective cohort study // SexTransmInfect. - 2013. - №1. – P. 22-28.
- 20 Van Dyke MK, Phares CR, Lynfield R, et al. Evaluation of universal antenatal screening for group B streptococcus // N Engl J Med. – 2009. - №360(25). – P. 2626-2636.
- 21 Workowski KA, Bolan GA, Centers for Disease Control and Prevention. Sexually transmitted diseases treatment guidelines, 2015 // MMWR Recomm Rep. – 2015. - №64. – P. 131-137.
- 22 С.Ш. Исенова, З.А. Датхаева, Н.Ю. Пак, С.Б. Рахимова, А.Р. Сатанова Клиническая значимость бактериального вагиноза. - М.: 2014. – 139 с.
- 23 Мамедалиева Н.М., Исенова С.Ш. Невынашивание беременности инфекционного генеза. – М.: 2010. – 170 с.

**А.С. Джумагалиева¹, Л.М. Актаева², С.Ш. Исенова¹, Б.Эгле³, А.А.Санатбаева¹,
Д.Л.Юань¹, А.О.Абишева¹**

¹ С.Ж. Асфендияров атындағы Қазақ Ұлттық медицина университеті

² ҚР Денсаулық сақтау министрлігі, Астана

³ Литва медициналық ғылыми университеті, Каунас, Литва

МЕРЗІМІНЕН БҰРЫН БОСАНУ ЭТИОЛОГИЯСЫНДАҒЫ ҚАБЫНУ-ИНФЕКЦИЯЛЫҚ ПРОЦЕСТЕРДІҢ РӨЛІ ЖАЙЛЫ ЗАМАНАУИ МАҒЛҰМАТТАР

Түйін: Ұсынылған әдебиеттер талдауында жүйелік талдауларды зерттеу арқылы және отандық, шет ел әдебиеттеріндегі үлкен ғылыми зерттеулерді негізге ала отырып мерзімінен бұрын босану этиологиясындағы қабыну-инфекциялық процестердің рөлі жайлы заманауи мағлұматтар қарастырылған. Ерекше назар мерзімінен бұрын жүктілікті үзудегі бета-гемалитикалық стрептококктар рөліне аударылған.

Түйінді сөздер: мерзімінен бұрын босану, бета-гемолитикалық стрептококк, жүктілікті көтере алмау, перинатальды ауыршандық және өлім.

**A.S. Dzhumagaliyeva¹, L.M. Aktayeva², S.Sh. Isenova¹, B.Egle³,
A.A. Sanatbayeva¹, D.L. Yuan¹, A.O. Abisheva¹**

¹ Asfendiyarov Kazakh National medical university

² Departement of Healthcare of KR, Astana

³ Lithuanian University of Medical Sciences, Kaunas, Lithuania

MODERN DATA OF THE ROLE OF INFECTIOUS AND INFLAMMATORY PROCESSES IN THE ETIOLOGY OF PRETERM BIRTH

Resume: The present review of the literature considers of the modern data of infectious and inflammatory causes of premature birth on the basis of the study of systematic reviews and major scientific studies available in the domestic and foreign literature. Special attention is paid to the role of beta-hemolytic Streptococcus in the etiology of premature termination of pregnancy.

Keywords: premature birth, beta-hemolytic Streptococcus, miscarriage, perinatal morbidity and mortality.