

ВПЛИВ ІНФЕКЦІЙНИХ ЧИННИКІВ НА РІВЕНЬ ПЕРИНАТАЛЬНОЇ ЗАХВОРЮВАНОСТІ ТА СМЕРТНОСТІ У НЕДОНОШЕНИХ НОВОНАРОДЖЕНИХ

Доц. Н. М. ПАСІЄШВІЛІ

Харківський обласний клінічний перинатальний центр, Україна

Представлено патогенез, діагностику та шляхи корекції і профілактики перинатальних ускладнень при недоношуванні вагітності на тлі передчасного розриву плідних оболонок на основі комплексного обстеження жінок та їх новонароджених. Показано, що основою патологічних змін є інфекційна патологія, імунологічні розлади та ендотеліальна дисфункція, які потребують, крім антибактеріальної терапії, імунокорекції та використання медичного озону.

Ключові слова: перинатальні ускладнення, недоношування, імунокорекція, медичний озон.

Проблема репродуктивних втрат перебуває у центрі уваги сучасної перинатології і є однією з найактуальніших. Незважаючи на досягнуті останніми роками успіхи у профілактиці та лікуванні перинатальних захворювань, частота інфекційної патології плода та новонародженого, за даними різних авторів, залишається достатньо високою [1, 2].

Перинатальні інфекції призводять до недоношування вагітності, затримки росту плода, плацентарної дисфункції, тим самим підвищуючи показники захворюваності та смертності новонароджених [3]. Серед етіологічних причин передчасних пологів відзначається зсув акцентів у бік домінування інфекційних та імунологічних факторів [4–6]. Частота клінічно виражених форм внутрішньоутробних інфекцій становить 0,5–1,0% при своєчасних пологах, збільшуючись до 4,0–16,0% — при передчасних пологах. Характер та тяжкість інфекційного процесу у плода визначаються стадією його внутрішньоутробного розвитку в момент інфікування. У першому триместрі внутрішньоутробне інфікування може призвести до формування вроджених уражень розвитку плода, в другому та третьому — до гідроцефалії, гідронефрозу, затримки росту, дистресу плода. При інфікуванні в пологах темпи розвитку інфекційного процесу залежать від інтенсивності колонізації та ступеня зрілості плода [7].

Відомо, що провідне місце в генезі невиношування вагітності займають бактеріальні та вірусні інфекції, бессимптомна персистенція яких в організмі жінки спричиняє ураження ендометрію, що призводить до переривання вагітності [2, 3]. Наявність хоріоамніоніту підвищує летальність недоношених новонароджених на 25%. Очікувальна тактика при передчасному розриві плодових оболонок (ПРПО) збільшує ризик інфекційної патології у новонароджених з екстремально низькою масою тіла до 90,0% [8–10]. Частота ПРПО варіює від 3 до 19%, сягаючи 38–50% при перед-

часних пологах [9, 11]. Недоношені новонароджені становлять 60–70% неонатальної смертності, мертвонародженість при передчасних пологах спостерігається у 8–12 разів частіше, ніж при доношеній вагітності [8]. Пролонгування вагітності при ПРПО сприяє зниженню перинатальної захворюваності та смертності, обумовленої синдромом дихальних розладів (СДР), досягненню народження більш зрілих дітей, але при цьому зростає ризик інфекційно-токсичних захворювань у матері та новонародженого. Інтраамніальна інфекція розвивається у 15–30% вагітних із ПРПО при недоношеній вагітності [12].

Результати ряду досліджень довели, що інфікування стрептококом групи В (СГВ) часто призводить до ускладнень вагітності та тяжких захворювань новонароджених. Визначена важлива роль *Streptococcus agalactiae* у виникненні у новонароджених інфекційно-запальних захворювань, які характеризуються високою летальністю, — менингіт, сепсис, пневмонія та ін. [13].

До факторів ризику розвитку стрептококової інфекції у новонародженого належать бактеріурія під час вагітності, СГВ у дітей при попередніх пологах, недоношеність, низька маса тіла при народженні, хоріоамніоніт, лихоманка у пологах, безводний проміжок більше 18 год [14].

Але до теперешнього часу не вирішено питання профілактики захворювань новонароджених, спричинених СГВ. Справа в тому, що СГВ є часткою нормальної флори піхви й визначаються у 5–35% вагітних, бессимптомна колонізація піхви трапляється у 12–20% жінок. Ризик передачі новонародженому СГВ від інфікованої матері — 40–70% [15, 16]. Існують такі шляхи передачі СГВ від матері до дитини: трансплацентарний, аспіраційний, повітряно-крапельний, контактнопобутовий. Інфікування дитини відбувається інтранатально при проходженні дитини через статтеві шляхи матері (вертикальний шлях), що призводить до розвитку ранньої стрептококової

інфекції. Медичний персонал також може бути причиною інфікування, оскільки 20–50% персоналу є носіями стрептококової інфекції. Можлива передача СГВ від дитини до дитини, ризик нозокоміального інфікування СГВ становить 15–40% [13]. Незважаючи на високий рівень вертикальної передачі СГВ від матері плоду, реальна частота стрептококової інфекції у новонароджених становить 1,3–3,0 на 1000 дітей, які народилися живими. На кожні 100 інфікованих новонароджених припадає один випадок інфекційно-запального захворювання. Сепсис розвивається в першу добу після народження у 90% випадків та виявляється пневмонією (26%), респіраторним дистрес-синдромом (РДС) (13%), менінгітом (11%) [15]. Генералізована форма сепсису у 60% випадків закінчується летально в перші години життя, локалізована форма розвивається на другому тижні життя дитини. Крім менінгіту та пневмонії, вона може виявлятися у вигляді отиту, кон'юнктивіту, артрити, остеомієліту, уражень шкіри. При пізніх проявах сепсису летальність становить 4–6%, при менінгіті — 30%, а у кожній другій дитини, що вижила, розвиваються перивентрикулярна лейкомаляція, гідроцефалія, глухота, судоми, затримка розвитку [16–18].

Антибактеріальна профілактика СГВ у пологах дала змогу скоротити частоту менінгіту у новонароджених на 80% і взагалі значно знизити частоту захворюваності та летальності новонароджених від СГВ-інфекції [13, 19]. Методи специфічної імунпрофілактики поки що не розроблено, тому бажано проводити в третьому триместрі скринінг вагітних на наявність СГВ. Профілактичне введення антибіотиків під час вагітності до початку пологів неефективне, крім випадків наявності бактеріурії. Місцеве застосування хлоргексидину також визнано неефективним [10].

Велике значення в етіопатогенезі передчасних пологів набувають інфекції, що передаються статевим шляхом (ІПСШ). Статистичні дані свідчать, що хламідійна інфекція серед ІПСШ трапляється з частотою 30–50%. У 70% випадків хламідії поєднуються з гонококами, гарднерелами, мікоплазмами, вірусами та умовно-патогеною флорою статевих шляхів [20, 21]. Частота мікоплазмової інфекції становить 20–40%, урогенітального трихомоніазу — 15–27%, бактеріального вагінозу — 30–60% [5]. Значна роль в інфекційному ураженні піхви належить грибам роду *Candida*, які становлять 10–45% інфекційних вульвовагінітів. Доведено етіологічну роль вірусу простого герпесу типу 2 (ВПГ-2) та цитомегаловірусу (ЦМВ) в розвитку перинатальної патології. У 61% пацієнток із викиднем або передчасними пологами визначається вірусна інфекція, з них у 75% — це ВПГ-2 [22–25]. Протягом багатьох десятиріч було використано великий арсенал медикаментозних засобів для лікування недоношування вагітності вірусної етіології, але показник захворюваності на ВПГ-2 та ЦМВ у жінок із недоношуванням

має тенденцію до зростання, тому проблема залишається досі невирішеною.

Сучасними особливостями інфекційно-запальних захворювань статевих органів є переважання полімікробних асоціацій, де мікроорганізми діють у вигляді симбіозу; схильність до торпідного перебігу, що пов'язано з низькою реактивністю макроорганізму. Неефективність лікування часто обумовлена запізнілою лікарською допомогою, низьким комплаєнсом до ряду медикаментів, відсутністю схильності пацієнток до лікування. При надлишку ліків нешкідливість та ефективність багатьох із них дуже сумнівні, тому необхідно шукати альтернативні методи лікування ускладнень вагітності, спричинених інфекційними захворюваннями.

Розвиток перинатальних інфекцій, як правило, щільно пов'язаний зі станом імунологічного статусу вагітних. Відомо, що під час гестаційного періоду виникає фізіологічний імунodefіцит, на тлі якого підвищується ризик появи інфекційно-запальних захворювань як у матері, так і у плода та новонародженого [7].

Імунологічні причини ускладнень вагітності зумовлені зростаючим рівнем γ -інтерферону в сироватці крові, що порушує процес плацентації, інвазію трофобласта та токсично безпосередньо впливає на ембріон. Відзначаються високий рівень прозапальних цитокінів (IL-1, IL-6, IL-8, TNF- α) у крові, що призводить до порушень розвитку хоріону та відторгнення плідного яйця [2, 26].

Відомо, що цитокіни є медіаторами міжклітинної взаємодії та формують самостійну систему регуляції. Вони впливають на метаболізм сполучної тканини та ремодуляцію екстрацелюлярного матриксу, що призводить до дозрівання шийки матки. IL-1 та IL-6 взаємодіють з основними модуляторами скорочувальної функції матки, сприяючи підвищенню секреції окситоцину, збільшенню числа його рецепторів у міометрії, мобілізації кальцію у м'язовому прошарку матки, що веде до виникнення та нарощування маткових скорочень. Визначено, що деякі генотипи цитокінів (IL-6, TNF, VEGFA) асоційовані з акушерськими ускладненнями — преєклампсією, затримкою росту плода (ЗРП), передчасними пологами, сепсисом, однак отримані дані суперечливі [26].

Функція імунної системи — підтримувати постійність свого макромолекулярного складу та елімінувати чужерідні молекули, що потенційно загрожують організму матері та плода. Найчастіші ускладнення вагітності (невиношування, преєклампсія, передчасні пологи) — це відторгнення фетального трансплантата за рахунок клітинно-опосередкованого механізму. Вміст антитіл до HLA 1-го класу у крові жінок із передчасними пологами значно вище, ніж при фізіологічній вагітності [27]. Високий рівень цих антитіл встановлено у пацієнток із хронічним хоріоамніонітом та вилузітом — запаленням ворсин хоріону невизначеної етіології, що супроводжується депозицією C4d-компонента комплементу в ендотелії пупочної

вени [6]. Особливістю вілуситу є акумуляція в запальних ворсинах та матковому епітелії лейкоцитів матері та плода. З іншого боку, розвиток фетальної системної запальної відповіді при вілуситі вказує на те, що його можна розглядати як реакцію фетальних тканин на материнські лімфоцити. Підтвердженням відторгнення за рахунок клітинних реакцій є інфільтрація Т-лімфоцитами матері фетальних тканин — хоріоамніотичної мембрани та ворсин хоріону. Ризик відторгнення також збільшується при переключенні синтезу алоантитіл до молекул HLA 11-го із IgM на IgG-клас. На відміну від антигенів HLA 11-го класу, антигени HLA 1-го класу присутні на всіх клітинах організму, що обумовлює високий рівень серопозитивності відносно антигенів HLA 1-го класу у вагітних [20, 27].

Алоантитіла мають велике значення при відторгненні у зв'язку з їх прямою дією на ендотелій. Ендотеліоцити отримують активований фенотип та сприяють проліферації інтими артерій, що характерно для хронічного відторгнення, в патогенезі якого переважають гуморальні фактори (макрофаги, природні кілери, комплемент). Антитілозалежна активація комплементу ініціює розвиток ендотеліальної дисфункції та системного запалення, що призводить до збільшення екстравазації алоімунних компетентних клітин та прогресування відторгнення. Синтез алоантитіл виникає також при контакті з Т-хелперами, у результаті кооперації Т- та В-клітин формується клон ефektorних В-клітин антитілопродуцентів.

Природна мікрофлора та запальний статус вагітної можуть впливати на механізм гуморальної відповіді. Визначено, що бактерії та віруси мають антигенні детермінанти, які впливають на продукцію алоантитіл у пацієнток шляхом вибіркової активації CD4+ Т-хелперів або продукції HLA-A2 та HLA-B8-антигенів [4, 27].

Патофізіологічні механізми ускладнень вагітності включають не тільки тромбоз та ішемію, а також і запалення з порушенням функції клітин, їх життєздатності. Доведено, що антифосфоліпідні аутоантитіла до глікопротеїну (анти- $\beta 2\text{GP-1}$) зв'язуються з мембранами клітин цитотрофобласта, знижуючи їх інвазивну дію, та формують імунні комплекси, які активують згортальну систему крові та зміни в ендотелії [6]. Клінічно це виявляється втратою вагітності, передчасними пологами, плацентарною недостатністю, гестаційною гіпертензією. Доведено механізм відторгнення плода за участі антифосфоліпідних антитіл з експресією нейтрофілами тканинного фактора епітелію, ендотелію та мезангіальних клітин, «кисневого вибуху» з ушкодженням децидуальної тканини та загибеллю плода. У пацієнток з антифосфоліпідним синдромом часто визначаються антитіла до ендотеліальних клітин (АЕАТ) — гетерогенна група циркулюючих антитіл, яка визначається при васкулітах, запальних та аутоімунних захворюваннях. АЕАТ взаємодіють із комплексом антигенів-мішеней на ендотеліоцитах ($\beta 2\text{GP-1}$, молекули

ДНК, гістони, тромбоцитарний фактор). Взаємодія АЕАТ з антигенами-мішенями на ендотеліоцитах можлива кількома способами — реакція клітинної цитотоксичності або зв'язування Fab-фрагментів антитіл, яке ініціює зміни ендотеліальних клітин, що призводить до ендотеліальної дисфункції та експресії прокоагулянтних і тканинних факторів. Є докази, що АЕАТ можуть обумовлювати загибель ендотеліальних клітин за механізмом апоптозу через Fas/Fas-ліганд-шлях зі зростанням експресії CD95(Fas), апоптоз ендотеліоцитів інгібується антитілами проти Fas-ліганда. Апоптоз ініціюється як при безпосередній дії АЕАТ, так і разом із природними кілерами — антитілозалежна клітинна цитотоксичність через Fas-шлях. Клітини в циклі апоптозу впливають на формування прокоагулянтного ендотеліального фенотипу. Таким чином, гуморальне відторгнення можна вважати одним із патогенетичних чинників при відхиленнях від фізіологічного перебігу вагітності [4, 6].

На основі аналізу даних літератури та актуальності проблеми недоношування вагітності, асоційованого з бактеріальною та вірусною інфекцією, необхідне подальше вивчення механізмів уродженого та адаптивного імунітету для розробки захисту організму новонародженого від інфекцій.

Метою дослідження є розробка патогенетичних методів лікування та профілактики інфекційних уражень плода при недоношуванні вагітності.

Було обстежено 96 вагітних, із них — 66 жінок (основна група) у терміні вагітності від 22 до 36 тижнів, у яких вагітність ускладнилася недоношуванням вагітності, обумовленим ПРПО, та було використано очікувальну тактику ведення вагітності згідно з наказом МОЗ України від 29.12.2005 р. № 782. Усім вагітним при діагнозі ПРПО призначалася антибіотикопрофілактика цефалоспоринами, профілактика синдрому дихальних розладів дексаметазоном згідно з наказом МОЗ України від 03.11.2008 р. № 624. Залежно від способу лікування вагітних основної групи було розподілено на дві клінічні підгрупи: першу становили 30 вагітних, які отримували стандартну антибактеріальну терапію, до другої увійшли 36 пацієнток, яким, окрім антибактеріальної терапії, додатково було призначено імунокоректор та медичний озон. Імунокоректор трансфер-фактор застосовувався по 1 капсулі 2 рази на добу. Медичний озон використовувався шляхом інтравагінального введення тампонів з озонованим 0,9%-вим фізіологічним розчином щодня. Контрольну групу було сформовано із 30 жінок, у яких вагітність та пологи розвивалися без ускладнень.

Більшість вагітних із ПРПО (63,6%) мали ранній початок статевого життя, штучні аборти в анамнезі (60,6%), запальні процеси (59,1%), патологію шийки матки (53,03%), безпліддя (18,2%), самовільні викидні (10,6%). Визначені особливості преморбідного фону мають істотне значення

в інфікуванні жінки, зниженні захисних, адаптаційно-компенсаторних резервів макроорганізму і, як наслідок, — розвиток ПРПО. В основних групах переважали повторно вагітні (56,1%), у контрольній — першовагітні. Вагітність перебігала з ускладненнями майже у кожній другій жінки основної групи: загроза викидня (50,0%), інфекційні ураження (81,8%), анемія (45,4%).

Усім вагітним було проведено загальноклінічне обстеження, визначення коагулограми, бактеріологічне дослідження та аналіз на TORCH-інфекції. Ультразвукові дослідження проводилися на апараті Aloka 1100 «Flexus» з використанням трансабдомінального конвексного датчика 3,5 МГц відповідно до скринінгової програми за загальноприйнятою методикою. Виконувалися фетометрія, доплерометрія, плацентометрія, визначалися вади розвитку плода, ознаки його інфікування, оцінювалася кількість навколоплідних вод. Усіх жінок було обстежено на вміст у периферичній крові маркерів ендотеліальної дисфункції (ендотелін-1, VEGF) методом імуноферментного аналізу з використанням набору «Вектор Бест» (Росія). Імунологічні дослідження включали визначення кількості Т-лімфоцитів (CD3+), Т-хелперів (CD4+), Т-супресорів (CD8+), В-лімфоцитів (CD19+), натуральних кілерів (CD16+) за допомогою реакції непрямой імунофлюоресценції («Сорбент ЛТД», Росія). Рівень імуноглобулінів IgA, IgM, IgG встановлювали методом радіальної імунодифузії за Манчині. Вивчення вмісту інтерлейкінів (IL-1 α , IL-2, IL-6, IL-10) та фактору некрозу пухлини (TNF α) було засновано на використанні твердофазного імуноферментного аналізу (ELISA) з використанням реагентів «Протеїновий контур» (Росія). Статистичну обробку результатів досліджень проведено із застосуванням стандартної програми Microsoft Excel 2000 з обчисленням критеріїв Стьюдента.

Середній вік вагітних із ПРПО становив 22,9 \pm 5,1 року, контрольної групи — 24,3 \pm 4,5 року. Строк гестації у вагітних клінічних груп від 22 до 36 тижнів, у середньому — 31,5 \pm 2,4 тижня вагітності.

При надходженні до ХОКПЦ у зв'язку з передчасним вилиттям амніотичної рідини проводилося вагінальне дослідження, стан шийки матки оцінювався за шкалою Бішопа. Незрілу шийку визначено у 60,6%, дозріваючу — у 28,8%, зрілу — у 10,6%. Безводний проміжок часу варіював від 24 до 496 год.

При аналізі результатів бактеріологічного аналізу *St. aureus* було виділено в 36 (54,5%) спостереженнях, *Str. agalactiae* (СГВ) висівали у 22 (33,3%) вагітних із материнсько-плодовою інфекцією (МПІ). У 10 (15,1%) пацієнток виявлено різні асоціації мікроорганізмів (протей, кишкова паличка, клебсієла). При обстеженні вагітних визначено трихомоноз — у 7 (10,6%), бактеріальний вагіноз — у 13 (19,7%), кандидозний вагініт — у 21 (31,8%), мікоплазмоз — у 8 (12,1%),

уреаплазмоз — у 9 (13,6%), хламідіоз — у 5 (7,6%), ВПГ-2 — у 6 (9,1%).

При оцінці перинатальних показників у вагітних із МПІ затримку росту плода виявлено у 38 (57,6%) жінок. Ультразвукові ознаки плацентарної дисфункції та материнсько-плодової інфекції відзначено у 28 (42,4%) вагітних із маловоддям, 24 (36,4%) — із багатоводдям, 18 (27,2%) — із гіпоплазією плаценти, 22 (33,3%) — із гіперплазією плаценти, 36 (54,5%) — із передчасним дозріванням плаценти.

Дослідження імунного гомеостазу показало, що у вагітних з інфекційними ураженнями спостерігалися зміни різного ступеня вираженості в показниках специфічного клітинного імунітету, які характеризувалися субпопуляційним дисбалансом складу Т-лімфоцитів із підвищенням імунорегуляторного індексу CD4+/CD8+, що відбиває співвідношення Т-хелперів і Т-супресорів (Th/Ts), у середньому в 2,7 разу порівняно з вагітними контрольної групи. Вміст В-лімфоцитів був нижчим норми, причому кратність його щодо контролю становила 1,25. Концентрація імуноглобуліну IgA у сироватці крові основних груп була знижена у 55 (84,8%) вагітних. Зміни вмісту IgM зареєстровано у 46 (69,73%) випадках, а рівня IgG — у 51 (77,3%).

Цитокіновий профіль характеризувався підвищенням IL-1 (у 1,3 разу), IL-2 (у 1,6 разу) і TNF α (у 1,8 разу), що вказує на посилення продукції прозапальних цитокінів при ПРПО ($p < 0,05$). Відзначалося підвищення рівнів IL-10 (365,3 \pm 49,8 пг/мл) та IL-6 (45,7 \pm 4,2 пг/мл) при порівнянні з контролем ($p < 0,05$).

Таким чином, установлено, що у вагітних із ПРПО імунологічний статус характеризується зміною співвідношення циркулюючих Т-хелперів/індукторів, унаслідок чого підвищується імунорегуляторний індекс CD4+/CD8+. Одночасно відзначено підвищення рівня циркулюючих імунних комплексів (ЦІК), в основному за рахунок найбільш патогенних середньо- і низькомолекулярних комплексів і дисімуноглобулінемії з тенденцією до зниження рівня IgM. Разом із тим зазначені порушення корелювали з підвищенням маркерів апоптозу sFAS (6,8 \pm 0,4 нг/мл), що характерно для запального процесу. При вивченні ендотелінового статусу було визначено рівні VEGF — 589,1 \pm 47,5 пкг/мл, ендотеліну-1 — 17,1 \pm 2,8 нг/мл, що достовірно відрізнялось від показників контрольної групи ($p < 0,05$).

Отже, ПРПО у вагітних вимагає проведення лікувальних заходів, основним напрямком яких має бути корекція виявлених імунологічних і інфекційних порушень у даного контингенту.

Патологічні зміни імунограм (імунна відповідь типу Th1; підвищена активність НК-клітин, низька експресія Т-супресорів) переважно спостерігалися в першій основній групі і не змінювалися після традиційної терапії. У другій клінічній групі після комплексного лікування зникали ознаки

імунологічних розладів та цитокинової дисфункції, а отримані параметри дорівнювали контрольним показникам. При аналізі імунного статусу після проведеної комплексної терапії у жінок другої клінічної групи достовірно змінювався рівень Т-хелперів (CD4+), Т-супресорів (CD8+), вміст НК-клітин порівняно з показниками контрольної групи ($p < 0,05$). У гуморальній ланці імунітету було визначено нормалізацію IgG та IgA, які сягали контрольних значень. Цитокиновий профіль у вагітних основних груп характеризувався зниженням прозапальних цитокінів IL-1, IL-2, IL-6, IL-10 та TNF- α , достовірно відрізняючись від показників жінок, що отримували традиційну терапію ($p < 0,05$). Лікування з використанням імунокоректора та медичного озону сприяє усуненню інфекційних факторів: результати бактеріоскопічного обстеження піхви після лікування наближались до показників контрольної групи. У результаті проведеного лікування з використанням імунокоректора та озонотерапії в 69,4% випадків відзначалося зникнення ультразвукових ознак материнсько-плодової інфекції, у той час як при традиційному лікуванні — тільки у 33,3% вагітних.

Аналіз подальшого перебігу вагітності і пологів жінок обстежених груп продемонстрував, що в результаті проведення запропонованої корекції вдалося знизити частоту інфекційних ускладнень передчасних пологів в основній групі до 5,6% проти 16,7% у групі з традиційним лікуванням.

Пологова діяльність розпочалася спонтанно у всіх спостереженнях, пологи через природні шляхи відбувались у 84,8% вагітних, у 15,2% породіль проведено операцію кесарського розтину у зв'язку з тазовим передлежанням плода (9,1%), дистресом плода (4,6%), рубцем на матці (1,5%). Тривалість пологів та обсяг крововтрати в порівнюваних групах достовірно не відрізнялися ($p < 0,05$).

При аналізі стану новонароджених за шкалою Апгар вкрай низьку оцінку мали сім дітей, у яких було визначено СДР, що потребувало проведення штучної вентиляції легень та застосування курсорфу. Серед інших новонароджених оцінку 7–10 балів в основній групі отримали 35 (97,2%) дітей, що було значно вище, ніж після традиційного лікування, — 22 (73,3%).

Маса тіла новонароджених становила від 850 до 2600 г: до 1000 г — 4, 1000–1500 г — 13, 1500–2000 г — 18, 2000–2500 г — 23, більше 2500 — 8 дітей. При аналізі цього показника у новонароджених, що народилися у вагітних із МПП, було встановлено, що в основній групі з масою більше

3000 г народилися 32 (88,9%) дітей, що вище, ніж у контрольній групі, — 20 (66,7%) ($p < 0,05$).

Годування здійснювалося в 32 випадках через зонд, у 19 — з використанням соски, 15 новонароджених були на грудному вигодовуванні.

Серед захворювань новонароджених спостерігались: ураження ЦНС (31,8% випадків), РДС (51,5%), жовтяниця (45,5%), внутрішньоутробні інфекції (18,2%), ЗРП (10,6%). Гнійний омфліт відзначено в одній дитини, гнійний кон'юнктивіт — у двох, вроджену пневмонію — у семи. При бактеріологічному обстеженні новонароджених виявлено епідермальний стафілокок — у 20 випадках, ентерокок — у 4, СГВ — у 2.

Серед материнських септичних ускладнень було два випадки ендометриту та один — ілеофеморального тромбозу.

При проведенні гістологічного дослідження плаценти ознаки плацентарної дисфункції визначено у 50% породіль, бактеріального та вірусного ураження (ексудативний вілудит, гнійний хоріоамніоніт) — у 66,7%, що вказує на взаємодію інфекційних факторів та стану фето-плацентарного комплексу у вагітних із ПРПО.

Клініко-патогенетичні механізми впливу імунокоректорів та озонотерапії на профілактику і лікування інфекційних ускладнень матері і плода у вагітних з ПРПО на тлі загрози передчасних пологів полягає в їх імунокоригуючих та антимікробних властивостях, що підтверджується нормалізацією піхвового біоценозу, імунологічних показників. Таким чином, застосування запропонованого лікувального комплексу при недоношеній вагітності в інфікованих жінок із ПРПО дає змогу підвищити ефективність лікування, що підтверджується покращанням показників перинатальної захворюваності та зниженням постнатальних ускладнень як для матері, так і для плода.

Проведене дослідження дало змогу зробити такі висновки:

1) комплексне лікування та профілактика інфекційних захворювань недоношеного новонародженого при передчасному розриві плідного міхура додатковим призначенням імунокоректорів веде до нормалізації імунного, інфекційного та ендотеліального гомеостазу;

2) локальне застосування медичного озону у вагітних достовірно сприяє зменшенню кількості інфекційно-бактеріальних ускладнень у новонародженого, дає змогу скоротити антибактеріальну терапію, знизити її негативний вплив, покращити показники перинатальної захворюваності та смертності.

Список літератури

1. Вдовиченко Ю. П. Прогнозирование и профилактика перинатальных потерь / Ю. П. Вдовиченко, Д. Р. Шадлун // Междунар. мед. журнал.— 2002.— № 4.— С. 96–99.
2. Сидельникова В. М. Инфекции как фактор риска не-

вынашивания беременности / В. М. Сидельникова // Гинекология.— 2008.— № 10 (5).— С. 2–7.

3. Могілевкіна І. О. Особливості акушерсько-гінекологічного анамнезу та роль уrogenітальної інфекції в невиношуванні вагітності / І. О. Могілевкіна,

- О. М. Шавульська // Зб. наук. пр. Асоціації акушерів-гінекологів України.— К.: Інтермед, 2007.— С. 293–295.
4. *Зиганшина М. М.* Гуморальное отторжение в генезе акушерской патологии / М. М. Зиганшина, С. В. Павлович, Н. В. Бовин // Акушерство и гинекология.— 2013.— № 6.— С. 3–10.
 5. *Новікова Н. В.* Урогенітальна інфекція як основний чинник невиношування вагітності / Н. В. Новікова, О. М. Стукалова, В. Я. Голота // Педіатрія, акушерство та гінекологія.— 2002.— № 6.— С. 105–107.
 6. *Meroni P.* Humoral and immunity against endothelium: theory or reality? / P. Meroni, N. Ronda, E. Raschi // Trends Immunol.— 2005.— № 25 (5)— P. 275–281.
 7. *Рооз Р.* Неонатология. Практические рекомендации; пер. с нем. / Р. Рооз, О. Генцель-Боровичени, Г. Проките.— Минск: Мед. лит-ра, 2011.— 592 с.
 8. *Орлова В. С.* Подходы к ведению недоношенной беременности при преждевременном излитии околоплодных вод / В. С. Орлова, И. В. Калашникова, Ю. И. Набережная // Научные ведомости Белгородского гос. ун-та.— 2010.— № 6 (87), вып. 11.— С. 13–21.
 9. *Полозская Ю. В.* Тактика ведения беременных с преждевременным излитием вод при недоношенной беременности / Ю. В. Полозская, Е. Ю. Шакурова, Т. В. Попова // Акушерство и гинекология.— 2014.— № 5.— С. 32–36.
 10. *Yudin M. H.* Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada. Antibiotic therapy in preterm premature rupture of the membranes / M. H. Yudin, J. Van Schalkwyk // J. Obstet. Gynaecol. Can.— 2009.— № 31 (9)— P. 863–874.
 11. *Кан Н. Е.* Клинические и молекулярно-генетические факторы риска преждевременного разрыва плодных оболочек / Н. Е. Кан, М. В. Санникова, А. Е. Донников // Акушерство и гинекология.— 2013.— № 4.— С. 14–18.
 12. *Радзинский В. Е.* Преждевременный разрыв плодных оболочек / В. Е. Радзинский, И. М. Ордиянц.— М.: Медиабюро «Status Praesens», 2011.— 20 с.
 13. American College of Obstetricians and Gynecologists Committee on Obstetric Practice. ACOG Committee Opinion № 485. Prevention of early-onset group B streptococcal disease in newborns // Obstet. Gynecol.— 2011.— № 117 (4)— P. 1019–1027.
 14. *Оганян К. А.* Течение и исход беременности при колонизации мочевого тракта женщин стрептококками группы В и D: автореф. на соискание ученой степени дис. канд. мед. наук; спец. 14.01.01 «Акушерство и гинекология» / К. А. Оганян.— СПб., 2008.— 21 с.
 15. *Николаева И. В.* Стрептококковая инфекция у новорожденных и грудных детей / И. В. Николаева // Лечащий врач.— 2012.— № 1.— С. 36–39.
 16. *Nandyal R.* Update on group B streptococcal infections: perinatal and neonatal periods / R. Nandyal // J. Perinat. Neonatal. Nurs.— 2008.— № 22 (3)— P. 230–237.
 17. *Садова Н. В.* Перинатальная инфекция, вызванная стрептококками группы В / Н. В. Садова, А. Л. Заплатников, О. Ю. Шипулина // Рус. мед. журн.— 2010.— № 18 (1)— С. 25–27.
 18. *Шуляк Б. Ф.* Инфекция стрептококка группы В, методы ее лабораторной диагностики и профилактики / Б. Ф. Шуляк // Мед. алфавит.— 2010.— № 2.— С. 47–53.
 19. *Beal S.* Antenatal prevention of neonatal group B streptococcal infection / S. Beal, S. Dancer // Gynaecol. Perinat. Pract.— 2006.— № 6.— P. 218–225.
 20. Иммуноморфологические изменения децидуальной ткани при неразвивающейся беременности и сопутствующей урогенитальной хламидийной инфекции / А. В. Мещерякова, Е. М. Демидова, Т. А. Старостина [и др.] // Акушерство и гинекология.— 2011.— № 3.— С. 22–24.
 21. *Черепова В. І.* Роль хламідійної інфекції у невиношуванні / В. І. Черепова, В. В. Снопкова, П. О. Карпов // Невиношування вагітності: зб. наук. пр. Асоціації акушерів-гінекологів України.— К.: Інтермед, 2007.— С. 422–424.
 22. *Неділько І. М.* Цитомегаловірусна інфекція як один з чинників невиношування вагітності / І. М. Неділько, Н. І. Загребельна // Зб. наук. пр. Асоціації акушерів-гінекологів України.— К.: Інтермед, 2007.— С. 303–306.
 23. *Николаев А. П.* Генитальный герпес и беременность: обзор / А. П. Николаев, О. Р. Асцатурова // Акушерство и гинекология.— 2007.— № 1.— С. 11–13.
 24. *Подзолкова Н. М.* Применение препарата «Панавир» у женщин с привычным невынашиванием беременности, ассоциированным с цитомегаловирусной инфекцией: пособ. для врачей / Н. М. Подзолкова, В. Б. Осадчая, И. Б. Жислина.— М.: НИИ физ-хим. мед. МЗ РФ, 2009.— 26 с.
 25. *Chan T.* Innate and adaptive immunity against herpes simplex virus type 2 in the genital mucosa / T. Chan, N. G. Barra, A. J. Lee // J. Reprod. Immunol.— 2011.— № 88 (2)— P. 210–218.
 26. *Гаджиева Ф. Г.* Цитокины как патогенетические маркеры воспалительного процесса при невынашивании беременности инфекционного генеза / Ф. Г. Гаджиева // Проблемы репродукции.— 2011.— № 17 (1)— С. 110–113.
 27. *Pozsonyi E.* HLA-association of serum levels of natural antibodies / E. Pozsonyi, B. Gyorgy, T. Berki // Mol. Immunol.— 2009.— № 46 (7)— P. 1416–1423.

ВЛИЯНИЕ ИНФЕКЦИОННЫХ ФАКТОРОВ НА УРОВЕНЬ ПЕРИНАТАЛЬНОЙ ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ И СМЕРТНОСТИ У НЕДОНОШЕННЫХ НОВОРОЖДЕННЫХ

Н. М. ПАСИЕШВИЛИ

Представлены патогенез, диагностика и пути коррекции и профилактики перинатальных осложнений при невынашивании беременности на фоне преждевременного разрыва плодных оболочек

на основании комплексного обследования женщин и их новорожденных. Показано, что в основе патологических изменений лежат инфекционная патология, иммунологические изменения и эндотелиальная дисфункция, которые требуют, кроме проведения антибактериальной терапии, иммунокоррекции и применения медицинского озона.

Ключевые слова: перинатальная патология, недоношивание, иммунокоррекция, медицинский озон.

**EFFECTS OF INFECTIOUS FACTORS ON PERINATAL MORBIDITY
AND MORTALITY IN PRETERM INFANTS**

N. M. PASIESHVILI

The pathogenesis, diagnosis and ways of correction and prevention of perinatal complications in premature labor against a background of preterm rupture of membranes is presented based on a comprehensive investigation of women and their newborns. It is shown that the basis of pathological changes are infectious agents, immunological changes and endothelial dysfunction, which require immunomodulation and application of medical ozone in addition to antibiotic therapy.

Key words: perinatal pathology, premature birth, immunotherapy, medical ozone.

Надійшла 30.09.2015