

УДК 616.9-0227-0531:618.333

DOI: 10.36604/1998-5029-2021-82-87-95

НЕКОТОРЫЕ ОППОРТУНИСТИЧЕСКИЕ ИНФЕКЦИИ В СТРУКТУРЕ ПРИЧИН ПРЕЖДЕВРЕМЕННЫХ РОДОВ

О.В.Островская, Е.Б.Наговицына, М.А.Власова, С.В.Супрун, О.В.Кожарская

Хабаровский филиал Федерального государственного бюджетного учреждения
«Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания» – Научно-исследовательский институт
охраны материнства и детства, 680022, г. Хабаровск, ул. Воронежская 49, корп. 1

РЕЗЮМЕ. Цель. Определение структуры и частоты выявления некоторых оппортунистических инфекций при преждевременных родах. **Материалы и методы.** Работа выполнена на базах Научно-исследовательского института охраны материнства и детства и патологоанатомического отделения Перинатального центра, г. Хабаровск. Объектом исследования стали 62 плаценты, полученные от женщин, беременность которых завершилась преждевременно, а также плаценты и пробы органов (сердце, легкие, печень, почки) от 14 умерших в раннем неонатальном периоде недоношенных детей. 30 плацент от женщин, родивших доношенных живых детей, рассматривали, как группу контроля. В пробах плацентарной ткани и образцах внутренних органов умерших новорожденных методом ПЦР выявляли геном следующих микроорганизмов: *Chlamydia trachomatis*, *Mycoplasma hominis*, *Mycoplasma genitalium*, *Ureaplasma species* (*Ureaplasma urealyticum* + *Ureaplasma parvum*), *Cytomegalovirus*, *Herpes simplex virus*, *Human herpesvirus type 4*, *Human herpesvirus type 6*, *Parvovirus B19*, *Listeria monocytogenes*, *Streptococcus agalactiae*, *Streptococcus species*, *Streptococcus pyogenes*, *Haemophilus influenza*, *Klebsiella pneumoniae*, *Candida albicans*. **Результаты.** Частота выявления возбудителей оппортунистических инфекций в плацентах, полученных от женщин с преждевременными родами (59,6%) и в секционном материале от умерших в раннем неонатальном периоде недоношенных новорожденных детей (78,6%) превышала аналогичный показатель группы контроля (30,0%), соответственно, в 2,0 ($p=0,007$) и 2,6 ($p=0,002$) раза. В материале от женщин с преждевременными родами в 47,9±7,2% случаев из всех положительных результатов установлены различные сочетания двух, трех, четырех инфекционных агентов, имеющих общие звенья патогенеза, что способствует усугублению патогенетических процессов, формированию коморбидности или мультиморбидности. Инфекционные агенты, обнаруженные при преждевременных родах, по частоте выявления суммарно как моноинфекции и в составе смешанных инфекций, располагались следующим образом: *U. urealyticum* – 34,2±5,4%; *S. agalactiae* – 17,1±4,3%; *M. hominis* – 15,8±4,1%; *S. species* (*S. sanguis*, *S. salivarius*, *S. mitis*, *S. mutans*) – 13,1±3,8%; *Cytomegalovirus* – 11,8±3,7%; *Human herpesvirus 4 type* – 9,2±3,3%; *M. genitalium* – 2,6±1,8%. **Заключение.** Использование ПЦР-диагностики показало, что в плацентах, полученных от женщин, беременность которых завершилась преждевременно, а также в пробах плаценты и органов умерших в раннем неонатальном периоде недоношенных новорожденных обнаруживаются условно-патогенные микроорганизмы, колонизирующие генитальный тракт женщины (стрептококки, микоплазмы), или широко распространенные персистирующие и репродуцирующиеся в лимфоцитах человека герпесвирусы (*Cytomegalovirus*, *Human herpesvirus 4 type*). Существенную долю среди выявленных инфекционных агентов составляют ассоциации микроорганизмов, формирующие коморбидность или мультиморбидность. Изучение условий трансформации условно-патогенного микроорганизма, входящего в состав микробиоты женщины, в патогенный штамм, определение предикторов, способных прогнозировать эти изменения, и возможности коррекции этих нарушений – все это требует дальнейших исследований.

Ключевые слова: оппортунистические инфекции, преждевременные роды, ранняя неонатальная смерть, плацента, пробы органов, ПЦР.

Контактная информация

Ольга Васильевна Островская, д-р мед. наук, ведущий научный сотрудник, руководитель группы молекулярно-генетической диагностики, лаборатория комплексных методов исследования бронхолегочной и перинатальной патологии, Хабаровский филиал Дальневосточного научного центра физиологии и патологии дыхания – Научно-исследовательский институт охраны материнства и детства, 680022, Россия, г. Хабаровск, ул. Воронежская 49, корп. 1. E-mail: olrom41@mail.ru

Correspondence should be addressed to

Ol'ga V. Ostrovskaya, MD, PhD, DSc (Med.), Leading Staff Scientist, Head of Molecular Genetic Diagnosis Group, Laboratory of Integral Methods of Bronchopulmonary and Perinatal Pathology Research, Khabarovsk Branch of Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration – Research Institute of Maternity and Childhood Protection, 49/1 Voronezhskaya Str., Khabarovsk, 680022, Russian Federation. E-mail: olrom41@mail.ru

Для цитирования:

Островская О.В., Наговицына Е.Б., Власова М.А., Супрун С.В., Кожарская О.В. Некоторые оппортунистические инфекции в структуре причин преждевременных родов // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2021. Вып.82. С.87–95. DOI: 10.36604/1998-5029-2021-82-87-95

For citation:

Ostrovskaya O.V., Nagovitsyna E.B., Vlasova M.A., Suprun S.V., Kozharskaya O.V. Some opportunistic infections in the structure of premature birth causes. *Bulleten' fiziologii i patologii dyhaniâ* = *Bulletin Physiology and Pathology of Respiration* 2021; (82):87–95 (in Russian). DOI: 10.36604/1998-5029-2021-82-87-95

SOME OPPORTUNISTIC INFECTIONS IN THE STRUCTURE OF PREMATURE BIRTH CAUSES

O.V.Ostrovskaya, E.B.Nagovitsyna, M.A.Vlasova, S.V.Suprun, O.V.Kozharskaya

Khabarovsk Branch of Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration – Research Institute of Maternity and Childhood Protection, 49/1 Voronezhskaya Str., Khabarovsk, 680022, Russian Federation

SUMMARY. Aim. To determine the structure and detection rate of some opportunistic infections in premature birth. **Materials and methods.** The study was carried out at the premises of the Research Institute of Maternity and Childhood Protection and the Pathology Department of the Khabarovsk Perinatal Center. We studied 62 placentas from women whose pregnancy ended prematurely and placentas and organ samples (heart, lungs, liver, and kidneys) from 14 premature infants who died in the early neonatal period. Thirty placentas of women who delivered full-term live babies were classified as a control group. Genomes of *Chlamydia trachomatis*, *Mycoplasma hominis*, *Mycoplasma genitalium*, *Ureaplasma species* (*Ureaplasma urealyticum* + *Ureaplasma parvum*), *Cytomegalovirus*, *Herpes simplex virus*, *Human herpesvirus 4 type*, *Human herpesvirus 6 type*, *Parvovirus B19*, *Listeria monocytogenes*, *Streptococcus agalactiae*, *Streptococcus species*, *Streptococcus pyogenes*, *Haemophilus influenzae*, *Klebsiella pneumoniae*, *Candida albicans* were detected by polymerase chain reaction (PCR) in samples of placental tissue and samples of internal organs of deceased newborns. **Results.** The rate of opportunistic agent detection in the placentas from women with preterm birth made 59.6% and in the sectional material from premature newborns who died in the early neonatal period (78.6%), which figures exceeded the same indicator in the control group (30.0%) respectively, by 2.0 ($p=0.007$) and 2.6 ($p=0.002$), respectively. In 47.9±7.2% of cases of all positive results, the material from women with preterm birth presented with various combinations of two, three, and four infectious agents, having common pathogenic links, which contributes to the aggravation of pathogenic processes, comorbidity or multimorbidity. According to the detection rates, in terms of total mono-infections and mixed infection components, pathogens detected during preterm birth were distributed as follows: *U. urealyticum* – 34,2±5,4%; *S. agalactiae* – 17,1±4,3%; *M. hominis* – 15,8±4,1%; *S. species* (*S. sanguis*, *S. salivarius*, *S. mitis*, *S. mutans*) – 13,1±3,8%; *Cytomegalovirus* – 11,8±3,7%; *Human herpesvirus 4 type* – 9,2±3,3%; *M. genitalium* – 2,6±1,8%. **Conclusion.** PCR testing showed that placentas from women whose pregnancy ended prematurely and samples of placenta and organs of premature infants who died in the early neonatal period presented with opportunistic agents colonizing female genital tract (streptococci, mycoplasmas) or ubiquitous herpesviruses persistent and reproduced in human lymphocytes (*Cytomegalovirus*, *Human herpesvirus 4 type*). Associations of microorganisms that cause comorbidity or multimorbidity account for a significant portion of the infectious agents detected. The context for a microbiota-integrated opportunistic agent to transform into a pathogenic strain, identification of transformation predictors, and possible tools to correct the disorders – all these require further research.

Key words: opportunistic infections, preterm birth, early neonatal death, placenta, organ samples, PCR-test.

Преждевременные роды являются основной причиной неонатальной заболеваемости и смертности во всем мире [1]. У недоношенных детей чаще встречаются хронические инфекционные болезни, врожденные дефекты развития, бронхолегочная дисплазия, отмечается высокий риск физических и психоневрологических дефектов [2].

Этиологические факторы, лежащие в основе преждевременных родов, продолжают вызывать активный исследовательский интерес [3]. Среди установленных причин – воспаление, обусловленное восходящей инфекцией из нижних отделов генитального тракта или дисбалансом влагалищной микрофлоры (дефицит лактобактерий и увеличение относительной численности условно-патогенных микроорганизмов, преимущественно факультативно-анаэробного происхождения), является наиболее изученным фактором преждевременных родов с доказанной причинно-следственной связью [4–7]. Кроме того, оппортунистические инфекции (хламидиоз, микоплазмоз, уреоплазмоз, трихомоноз, цитомегаловирусная инфекция, особенно их сочетанные формы) негативно влияют на репродуктивную систему человека, вызывая тем самым невынаши-

вание беременности. Эти инфекции характеризуются склонностью к субклиническому течению, трудностью клинической диагностики, тропизмом к органам репродуктивной системы [8–10].

Какое место среди причин невынашивания беременности занимают данные оппортунистические инфекции, их удельный вес в формировании преждевременных родов – эти вопросы остаются малоизученными.

Целью работы было определение структуры и частоты выявления некоторых оппортунистических инфекций при преждевременных родах.

Материалы и методы исследования

Работу провели на базе Хабаровского филиала ДНЦ ФПД – НИИ Омид и патологоанатомического отделения КГБУЗ «Перинатальный центр» МЗ Хабаровского края. Объектом исследования стали 62 плаценты, полученные от женщин, беременность которых завершилась преждевременно (группа А); плаценты и образцы органов (сердце, легкие, печень, почки) от 14 умерших в раннем неонатальном периоде недоношенных детей (группа В). Совокупность групп А и В от женщин с

преждевременными родами составила основную группу. Образцы 30 плацент от женщин, родивших доношенных живых детей, рассматривали как группу контроля. Из исследования были исключены материалы от женщин с тяжелой акушерской патологией и от женщин, инфицированных безусловными патогенами: возбудителями гонореи, сифилиса, ВИЧ-инфекции, гепатита В и С, трихомониаза. Методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) в исследуемых образцах выявляли геном следующих возбудителей: *Chlamydia trachomatis*, *Mycoplasma hominis*, *Mycoplasma genitalium*, *Ureaplasma species* (*Ureaplasma urealyticum* + *Ureaplasma parvum*), *Cytomegalovirus*, *Herpes simplex virus*, *Human herpesvirus type 4*, *Human herpesvirus type 6*, *Parvovirus B19*, *Listeria monocytogenes*, *Streptococcus agalactiae*, *Streptococcus species*, *Streptococcus pyogenes*, *Haemophilus influenzae*, *Klebsiella pneumoniae*, *Candida albicans*.

Работу выполнили с помощью наборов реагентов производства ФБУН «ЦНИИЭ» Роспотребнадзора, а также ООО НПФ «Литех» (Москва). Исследования осуществили с использованием анализаторов CFX96 Touch (Bio-Rad, США) и «Джин» (ООО «НПО ДНК-Технология», Москва). Анамнестические данные, исходы беременности, состояние последов изучили по протоколам патологоанатомического описания.

Статистический анализ полученного материала проводили на основе стандартных методов вариационной статистики с использованием программы Statistica for Windows 10.0. Описательная статистика количественных признаков представлена с помощью среднего арифметического, стандартной ошибки среднего арифметического ($M \pm m$), для определения значимости различий использовался критерий Стьюдента (t). Для всех величин принимали во внимание уровни значимости (p) менее 0,05.

Исследования проведены с учетом требований Хельсинкской декларации «Этические принципы проведения медицинских исследований с участием людей в качестве субъектов исследования» с поправками 2013 года и нормативными документами «Правила надлежащей клинической практики в Российской Федерации», утвержденными Приказом МЗ РФ №200 от 01.04.2016.

Результаты исследования и их обсуждение

Проведено сравнение данных материнского анамнеза женщин основной и контрольной групп. Возраст женщин основной группы находился в пределах от 19 до 40 лет, средний возраст – $30,8 \pm 1,8$ лет. Впервые беременность наступила у 12 пациенток основной группы (16%), у остальных женщин этой же группы в анамнезе зарегистрированы от 2 до 8 беременностей. В группе контроля возраст женщин составил от 20 до 37 лет, средний возраст – $31,3 \pm 3,3$ лет. Первородными были 6 пациенток группы контроля (20%), остальные женщины – повторно-беременные с частотой предыдущих беременностей от 1 до 10. У женщин

основной группы в анамнезе в $38,2 \pm 5,5\%$ случаев зарегистрировано самопроизвольное прерывание беременности, в группе контроля этот показатель составил $6,7 \pm 4,5\%$ ($p=0,001$). Только у женщин основной группы до беременности диагностированы урогенитальные инфекции ($11,8 \pm 3,7\%$). В обеих группах у пациенток установлены такие заболевания, как анемия, сахарный диабет, повышенное артериальное давление. Осложнения течения беременности чаще диагностировали в основной группе. Так, плацентарная недостаточность установлена в $50,0 \pm 5,7\%$ случаев или в 2,1 раза чаще, чем в группе контроля – $23,3 \pm 7,7\%$ ($p=0,001$). Хроническая гипоксия плода обнаружена в основной группе в $38,2 \pm 5,8\%$ случаев, в группе контроля в 5,7 раза реже – $6,7 \pm 4,5\%$ ($p=0,002$). Синдром задержки развития плода выявлен у $19,7 \pm 4,5\%$ женщин основной группы, в группе контроля – в 3 раза реже $6,7 \pm 4,5\%$ ($p=0,080$).

Согласно полученным данным (табл. 1), частота выявления возбудителей оппортунистических инфекций в основной группе составила 63,1% (в том числе в группе А – 59,6% и группе В – 78,6%), и превышала аналогичный показатель в группе контроля (30,0%), соответственно, в 2,1 ($p=0,002$), 2,0 ($p=0,007$) и 2,6 ($p=0,002$) раза. Показатели определения ДНК искомым возбудителей в группах А и Б достоверно не отличались ($p=0,061$). При исследовании секционного материала умерших недоношенных детей были обнаружены одни и те же инфекционные агенты, как в образцах плацент, так и в пробах органов.

Важным является тот факт, что в основной группе частота определения моноинфекций ($n=25$; $32,9 \pm 5,3\%$) достоверно не отличалась от показателя выявления смешанных инфекций ($n=23$; $30,2 \pm 5,3\%$; $p=0,691$). То есть в группах наблюдения и моноинфекции, и сочетания инфекционных агентов обнаруживали одинаково часто. Смешанные инфекции выявлены в 23 случаях из всех положительных результатов основной группы ($47,9 \pm 7,2\%$). По мнению В.В.Шкарина и соавт. [11] такие инфекции, как хламидиоз, цитомегаловирусная, токсоплазмоз, микоплазменная инфекция, трихомониаз, уреоплазмоз преобладают в сочетанной форме в структуре заболеваемости урогенитального тракта женщин и мужчин, представляют вариант комплексной коморбидности, вызывают бесплодие у мужчин и женщин и невынашивание беременности. В случаях сочетания инфекций, уровень заболеваемости которых растет ежегодно, они принимают более агрессивное течение [11]. Получены сведения, указывающие на потенцирующее, усугубляющее влияние представителей условно-патогенной микрофлоры друг на друга [3]. Таким образом, в материале от женщин с преждевременными родами в $47,9 \pm 7,2\%$ установлены различные сочетания двух, трех, четырех инфекционных агентов, имеющих общие звенья патогенеза, что способствует формированию коморбидности или мультиморбидности, в таких случаях интенсивность патогенетических процессов становится более высокой.

Из данных таблицы 1 видно, что в одних случаях, несмотря на наличие инфекционного агента в плаценте, беременность развивается физиологически и завершается рождением доношенного ребенка. В других случаях инфицированность плаценты приводит к гибели плода и новорожденного.

Исходы инфекционного процесса зависят от очень многих факторов: видовых и штаммовых свойств возбудителей, их количества, общей и местной резистентности макроорганизма, его наследственной предрасположенности [12]. Изучается роль Toll-подобных рецепторов – представителей врожденного иммунитета – в патогенезе преждевременных родов. Известен патогенетический путь отторжения плодного

яйца посредством активации Toll-рецепторов эндотоксинами бактерий, что приводит к преждевременному прерыванию беременности [13]. Во многих случаях достоверно определить причины того или иного исхода невозможно [12]. Вопрос об условиях трансформации условно-патогенных организмов, колонизирующих генитальный тракт женщины, в инфекционный процесс требует дальнейшего изучения.

Морфологические исследования плацент показали более высокую частоту обнаружения признаков плацентарной недостаточности в основной группе (64,5%) по сравнению с группой контроля (26,6%; $p=0,0004$), а также более высокую частоту воспалительных процессов (табл. 2).

Таблица 1
Частота встречаемости возбудителей оппортунистических инфекций, выявленных методом ПЦР при преждевременных родах, в абс. значениях

Основная группа (n=76)				Группа контроля (n=30)	
Группа А (n=62)		Группа В (n=14)			
Моноинфекции 18 (29,0%)	Смешанные инфекции 19 (30,6%)	Моноинфекции 7 (50,0%)	Смешанные инфекции 4 (28,6%)	Моноинфекции 6 (20,0%)	Смешанные инфекции 3 (10,0%)
<i>Ur. spp.</i> (10)	<i>S. spp.</i> + <i>CMV</i> (3)	<i>Ur. spp.</i> (3)	<i>Ur. spp.</i> + <i>M. hom.</i> + <i>S. ag.</i> (1)	<i>Ur. spp.</i> (3)	<i>Ur. spp.</i> + <i>HHV4</i> (2)
<i>S. spp.</i> (3)	<i>S. spp.</i> + <i>S. ag.</i> (2)	<i>S. ag.</i> (3)	<i>Ur. spp.</i> + <i>CMV</i> (1)	<i>M. hom.</i> (1)	<i>Ur. spp.</i> + <i>S. ag.</i> (1)
<i>M. hom.</i> (2)	<i>Ur. spp.</i> + <i>CMV</i> (2)	<i>M. hom.</i> (1)	<i>Ur. spp.</i> + <i>HHV4</i> (1)	<i>S. ag.</i> (1)	
<i>M. gen.</i> (1)	<i>Ur. spp.</i> + <i>M. hom.</i> + <i>CMV</i> + <i>HHV4</i> (2)		Всего инфицировано	<i>CMV</i> + <i>M. hom.</i> (1)	<i>CMV</i> (1)
<i>S. ag.</i> (1)	<i>Ur. spp.</i> + <i>S. spp.</i> (2)				
<i>HHV4</i> (1)	<i>Ur. spp.</i> + <i>M. hom.</i> (2)				
	<i>Ur. spp.</i> + <i>HHV4</i> (1)				
	<i>Ur. spp.</i> + <i>M. hom.</i> + <i>S.</i> <i>ag.</i> (1)				
	<i>M. hom.</i> + <i>S. ag.</i> (1)				
	<i>M. hom.</i> + <i>HHV4</i> (1)				
<i>M. gen.</i> + <i>S. ag.</i> (1)					
<i>S. ag.</i> + <i>HHV4</i> (1)					
37 (59,7±6,2%)		11 (78,6±10,9%)		9 (30,0±8,3%)	

Примечание: *Ur. spp.* – *Ureaplasma species* (*Ureaplasma urealyticum* + *Ureaplasma parvum*); *S. spp.* – *Streptococcus species*, *M. hom.* – *Mycoplasma hominis*, *M. gen.* – *Mycoplasma genitalium*, *S. ag.* – *Streptococcus agalactiae*, *HHV4* – *Human herpesvirus type 4*, *CMV* – *Cytomegalovirus*.

Инфекционные агенты, обнаруженные при преждевременных родах, по частоте выявления суммарно как моноинфекции и в составе смешанных инфекций, располагались следующим образом: *Ureaplasma urealyticum* – 34,2±5,4%, *Streptococcus agalactiae* – 17,1±4,3%,

Mycoplasma hominis – 15,8±4,1%, *Streptococcus species* (*S. sanguis*, *S. salivarius*, *S. mitis*, *S. mutans*) – 13,1±3,8%, *Cytomegalovirus* – 11,8±3,7%, *Human herpesvirus 4 type* – 9,2±3,3%, *Mycoplasma genitalium* – 2,6±1,8%.

Таблица 2

Воспалительные изменения в плацентах при преждевременных родах

Патологический процесс	Частота определения				Достоверность различия (p)
	Основная группа (n=76)		Группа контроля (n=30)		
	абс.	%	абс.	%	
Плацентит	18	23,7	2	6,7	0,045
Хориоамнионит	24	31,6	4	13,3	0,046
Децидуит	10	13,2	4	13,3	1,000
Нарушение маточно-плацентарного кровообращения	25	32,9	4	13,3	0,037
Виллузит	7	9,2	-	-	0,891

Исследования оказались отрицательными в 36,9% случаев. Не были обнаружены ДНК следующих возбудителей: *Chlamydia trachomatis*, *Herpes simplex virus*, *Human herpesvirus 6 type*, *Parvovirus B19*, *Listeria monocytogenes*, *Klebsiella pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pyogenes*, *Candida albicans*.

Согласно полученным данным, в материале от женщин с преждевременными родами чаще всего обнаруживали микоплазмы и стрептококки. Эти условно-патогенные микроорганизмы входят в состав микробного пейзажа генитального тракта беременной женщины, передаются в плаценту и плод восходящим путем или при прохождении плода через инфицированные родовые пути матери. Несмотря на многочисленные исследования, этиопатогенетическое значение микоплазм окончательно не установлено в связи с тем, что *Mycoplasma hominis*, *Ureaplasma urealyticum*, *Ureaplasma parvum* могут входить в состав нормальной микрофлоры генитального тракта у 20-75% здоровых женщин [14]. В соответствии с Приказом МЗ РФ №572н от 1.11.12 выявление этих инфекционных агентов в количестве, превышающем пороговое значение (10^4 ГЭ/образец) при отсутствии клинической симптоматики воспалительного процесса и жалоб пациентки не является аргументом для назначения лекарственной терапии. Но в крупном исследовании с вовлечением свыше 27 тыс. пациентов было показано существенное влияние уреаплазменной инфекции на репродуктивное здоровье населения [11]. Y.Suzuki et al. установили, что ближе к моменту разрыва плодных оболочек истощается количество лактобактерий во влагалище, появляется патогенная микрофлора, в том числе *Ureaplasma urealyticum*, последнее ассоциируется с возникновением хориоамнионита, перинатальной смертью, церебральным параличом, задержкой в психомоторном развитии ребенка [15]. Изучение морфометрических параметров плацент, инфицированных микоплазмами, показало достоверное уменьшение содержания сосудов в терминальных ворсинах и увеличение расстояния между кровью матери и плода, указывающие на снижение газообмена и гипоксию плода [16].

По полученным данным, *Ureaplasma urealyticum* обнаружена в $32,2 \pm 5,9\%$ случаев в плацентах при преждевременных родах и в $42,8 \pm 13,2\%$ ($p=0,044$) случаев в секционном материале от погибших в раннем неонатальном периоде недоношенных новорожденных. *Mycoplasma hominis* – в $14,5 \pm 4,5$ и $21,4 \pm 10,9\%$ случаев, соответственно ($p=0,466$). Выявление микоплазм в секционном материале от умерших новорожденных детей подтверждает точку зрения об участии микоплазм в патогенезе неонатальной смерти. Остается много неясных вопросов, на которые нужно ответить, прежде чем изменятся практические рекомендации по ведению женщин, инфицированных микоплазмами.

По результатам исследований разных авторов, *Mycoplasma genitalium* обнаруживается в мазках шеечного канала женщин редко – в 2-5% случаев. Считается, что основными осложнениями инфицирования *Mycoplasma genitalium* у женщин являются эндометрит, сальпингит, преждевременные роды, самопроизвольный аборт, бесплодие [14]. В настоящем исследовании *Mycoplasma genitalium* обнаружена только в 2 случаях ($2,6 \pm 1,8\%$) в плацентах при преждевременных родах как моноинфекция и при сочетании со *Streptococcus agalactiae*.

По оценкам ВОЗ *Streptococcus agalactiae* является основной причиной неонатальных инфекций и мертворождения [17]. В 70-е годы в развитых странах *Streptococcus agalactiae* вытеснил грамотрицательные бактерии с первых позиций в этиологической структуре неонатальных инфекций, с тех пор ведущая роль *Streptococcus agalactiae* в структуре бактериальных перинатальных инфекций остается незыблемой, несмотря на предпринимаемые лечебные и профилактические мероприятия. *Streptococcus agalactiae* является комменсалом кишечника человека. У беременных женщин *Streptococcus agalactiae* обнаруживается в генитальных мазках в 13-25% случаев [18]. Риск инфицирования недоношенного ребенка, родившегося у инфицированной женщины, составляет 15-20% [14]. По данным таблицы 1 *Streptococcus agalactiae* обнаружен в $11,2 \pm 4,0\%$ случаев в пла-

центах при преждевременных родах и в $28,5 \pm 14,5\%$ ($p=0,081$) случаев в секционном материале от погибших в раннем неонатальном периоде недоношенных новорожденных как моноинфекция, а также при сочетании с другими инфекционными агентами.

Выявлен генетический материал *Streptococcus species* в группе А ($16,1 \pm 4,6\%$). *Streptococcus species* – группа условно-патогенных факультативно-анаэробных гемолитических и негемолитических стрептококков из семейства *Streptococcaceae*, обитающих в дыхательном, пищеварительном тракте, толстом кишечнике, влагалище человека (*S. sanguis*, *S. salivarius*, *S. mitis*, *S. mutans*). Установлено, что их фосфолипазы идентичны тканевым фосфолипазам амниального эпителия, которые являются пусковым механизмом родовой деятельности на любом сроке беременности, вызывая самопроизвольные выкидыши, преждевременные роды. Бактериальные фосфолипазы этих микроорганизмов способствуют разрушению сурфактанта легочной ткани плода, что приводит к возникновению гипоксии плода, тяжелого респираторного дистресс-синдрома [14].

Кроме того, в исследуемом материале определены герпесвирусы, передающиеся от матери плоду преимущественно трансплацентарно. Наиболее опасна для плода первичная цитомегалия у матери, но в г. Хабаровске, по данным наших предыдущих исследований, серопозитивны к вирусу цитомегалии 98-100% женщин. Около 13-14% серопозитивных женщин подвержены во время беременности вторичной инфекции. Данные таблицы 1 показывают, что ДНК *Cytomegalovirus* определили в сочетании с другими инфекционными агентами в 7 случаях ($11,3 \pm 4,0\%$) в плацентах группы А и в 2 случаях ($14,2 \pm 9,3\%$) – в материале группы В, а в группе контроля ДНК *Cytomegalovirus* обнаружен в 1 случае ($3,3 \pm 3,3\%$) как моноинфекция. Все показатели – с высокими стандартными ошибками, что не позволяет сделать заключение о достоверности суждения. Таким образом, ДНК вируса цитомегалии выявлена в единичных случаях.

Human herpesvirus 6 type широко распространен в человеческой популяции. В г. Хабаровске 70-80% женщин репродуктивного возраста имеют антитела класса G к *Human herpesvirus 6 type*. В плацентах от преждевременных родов и в материале от умерших новорожденных ДНК *Human herpesvirus 6 type* обнаружена в единичных случаях с высокими стандартными ошибками, преимущественно в сочетании с другими возбудителями: группа А – $9,7 \pm 3,8\%$, группа В – $7,1 \pm 6,8\%$, группа контроля – $6,7 \pm 4,5\%$. Согласно полученным результатам обнаруженные в единичных случаях герпесвирусы, постоянно персистирующие и размножающиеся в лимфоцитах человека, обнаруживающиеся преимущественно в составе смешанных инфекций, не играют решающей роли в развитии преждевременных родов.

Таким образом, использование ПЦР-диагностики

показало, что в плацентах, полученных от женщин, беременность которых завершилась преждевременно, а также в пробах плаценты и органов умерших в раннем неонатальном периоде недоношенных новорожденных обнаруживаются условно-патогенные микроорганизмы, колонизирующие генитальный тракт женщины (стрептококки, микоплазмы) или широко распространенные персистирующие и репродуцирующиеся в лимфоцитах человека герпесвирусы (*Cytomegalovirus*, *Human herpesvirus 4 type*). Существенную долю среди выявленных инфекционных агентов составляют ассоциации микроорганизмов. Изучение условий трансформации условно-патогенного микроорганизма, входящего в состав микробиоты женщины, в патогенный штамм, определение предикторов, способных прогнозировать эти изменения, и возможности коррекции этих нарушений – все это требует дальнейших исследований.

Выводы

1. Частота выявления возбудителей оппортунистических инфекций в плацентах, полученных от женщин с преждевременными родами ($59,6\%$) и в секционном материале от умерших в раннем неонатальном периоде недоношенных новорожденных детей ($78,6\%$) превышает аналогичный показатель группы контроля в плацентах от доношенных беременностей ($30,0\%$), соответственно, в 2,0 ($p=0,007$) и 2,6 ($p=0,002$) раза. Показатели определения ДНК искомым возбудителям в группах наблюдения достоверно не отличались ($p=0,061$).

2. В материале от женщин с преждевременными родами в $47,9 \pm 7,2\%$ случаев из всех положительных результатов установлены различные сочетания двух, трех, четырех инфекционных агентов, имеющих общие звенья патогенеза, что способствует формированию коморбидности или мультиморбидности.

3. По частоте выявления инфекционные агенты, обнаруженные в плацентах от преждевременных родов и в секционном материале от умерших новорожденных суммарно как моноинфекции и в составе смешанных инфекций, располагались следующим образом: *Ureaplasma urealyticum* – $34,2 \pm 5,4\%$, *Streptococcus agalactiae* – $17,1 \pm 4,3\%$, *Mycoplasma hominis* – $15,8 \pm 4,1\%$, *Streptococcus species* – $13,1 \pm 3,8\%$, *Cytomegalovirus* – $11,8 \pm 3,7\%$, *Human herpesvirus 4 type* – $9,2 \pm 3,3\%$, *Mycoplasma genitalium* – $2,6 \pm 1,8\%$.

Конфликт интересов

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest

Источники финансирования

Исследование проводилось без участия спонсоров

Funding Sources

This study was not sponsored

ЛИТЕРАТУРА

1. Liu L., Oza S., Hogan D., Perin J., Rudan I., Lawn J.E., Cousens S., Mathers C., Black R.E. Global, regional, and national causes of child mortality in 2000–13, with projections to inform post-2015 priorities: an updated systematic analysis // *Lancet*. 2015. Vol.385, Iss.9966. P.430–440. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)61698-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(14)61698-6)
2. Нисевич Л.Л., Талалаев А.Г., Каск Л.Н., Адиева А.А., Куш А.А., Парсегова Т.С., Фомина В.Л., Коноплева Т.Н. Вирусная инфекция среди причин мертворождения по материалам аутопсий и вирусологических исследований // *Детские инфекции*. 2011. Т.10, №2. С.8–14.
3. Горина К.А., Ходжаева З.С., Муравьева В. В., Муминова К.Т., Донников А.Е., Припутневич Т.В. Роль микробиоты кишечника матери при спонтанных преждевременных родах // *Акушерство и гинекология*. 2020. №8. С.64–71. <https://doi.org/10.18565/aig.2020.8.64-71>
4. Власова М.А., Островская О.В., Супрун С.В., Кондрашова Е.А., Ивахнишина Н.М., Наговицына Е.Б. Применение теста «Фемофлор-16» для оценки состояния биоценоза генитального тракта у женщин с преждевременными родами // *Дальневосточный медицинский журнал*. 2016. №3. С.54–57.
5. Ходжаева З.С., Гусейнова Г.Э., Муравьева В.В., Донников А.Е., Мишина Н.Д., Припутневич Т.В., Характеристика микробиоты влагалища у беременных с досрочным преждевременным разрывом плодных оболочек // *Акушерство и гинекология*. 2019. №12. С.66–74. <http://doi.org/10.18565/aig.2019.12.66-74>
6. Кузнецова Н.Б., Буштырева И.О., Дыбова В.С., Баринова В.В., Полев Д.Е., Асеев М.В., Дудурич В.В. Микробиом влагалища у беременных с преждевременных разрывом плодных оболочек в сроке от 22 до 28 недель беременности // *Акушерство и гинекология*. 2021. №1. С.94–102. <https://doi.org/10.18565/aig.2021.1.94-102>
7. Chu D.M., Seferovic M., Pace R.M., Aagaard K.M. The microbiome in preterm birth // *Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynecol*. 2018. Vol.52. P.103–113. <https://doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2018.03.006>
8. Орджоникидзе Н.В., Ущницкая Е.К. Диагностика внутриутробной инфекции // *Акушерство и гинекология*. 2008. №5. С.12–14.
9. Белова А.В., Никонов А.В. Генитальные микоплазмы (*U. parvum*, *U. urealyticum*, *M.hominis*, *M.genitalium*) в структуре инфекционных осложнений в акушерстве, гинекологии и перинатологии // *Альманах клинической медицины*. 2015. №39.С.140–150.
10. Михалев С.А., Бабиченко, Шахпазян Н.К., Вандышева Р.А., Лологаева М.С., Нурахова Е.А., Джума Я.М. Роль урогенитальных инфекций в развитии спонтанных родов // *Проблемы репродукции*. 2019. Т.25, №2. С.93–99. <https://doi.org/10.17116/repro20192502193>
11. Шкарин В.В., Саперкин Н.В., Венедиктова А.А., Каплина А.А. Влияние отдельных оппортунистических инфекций и инфекций, передаваемых половым путем на демографические процессы. Комплексная коморбидность // *Акушерство и гинекология*. 2021. №4. С.32–40. <https://doi.org/10.18565/aig.2021.4.32-40>
12. Цинзерлинг В.А. Школа инфекционной патологии А.В. Цинзерлинга: достижения и перспективы // *Архив патологии*. 2014. Т.76, №1. С.3–9.
13. Thaxton J.E., Nevers T.A., Sharma S. TRL-mediated preterm birth in response to pathogenic agents // *Infect. Dis. Obstet. Gynecol*. 2010. Vol.2010. Article ID: 378472. <https://doi.org/10.1155/2010/378472>
14. Диагностика инфекций в акушерско-гинекологической и неонатологической практике: учебное пособие / под ред. А.Е.Донникова и др. М.: Радуга, 2018. 124 с. ISBN 978-5-905486-24-1.
15. Suzuki Y., Horie K., Yada Y., Kono Y., Hirashima C., Usui R., Matsubara S., Ohkuchi A. Vaginal Ureaplasma species increase chorioamnionitis in very preterm infants with preterm premature rupture of the membranes at < 28 week gestation // *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis*. 2018. Vol.37, Iss.12. P.2371–2380. <https://doi.org/10.1007/s10096-018-3385-5>
16. Островская О.В., Кожарская О.В., Супрун С.В., Мусатов Д.В., Обухова В.Г., Ивахнишина Н.М., Наговицына Е.Б., Власова М.А., Лебедько О.А. Морфометрическая характеристика терминальных ворсин при инфицировании плаценты возбудителями внутриутробных инфекций // *Тихоокеанский медицинский журнал*. 2018. №4. С.29–33. <https://doi.org/10.17238/PmJ1609-1175.2018.4.29-33>
17. Cools P., Melin P. Group B Streptococcus and perinatal mortality // *Res. Microbiol*. 2017. Vol.168, №9-10. P.793–801. <https://doi.org/10.1016/j.resmic.2017.04.002>
18. Kwatra G., Cunnington M.C., Merrall E., Adrian P.V., Ip M., Klugman K.P., Tam W.H., Madhi S.A. Prevalence of maternal colonisation with group B Streptococcus: systematic review and meta-analysis // *Lancet Infect. Dis*. 2016. Vol.16, Iss.9. P.1076–1084. doi: 10.1016/S1473-3099(16)30055-X

REFERENCES

1. Liu L., Oza S., Hogan D., Perin J., Rudan I., Lawn J.E., Cousens S., Mathers C., Black R.E. Global, regional, and national causes of child mortality in 2000–13, with projections to inform post-2015 priorities: an updated systematic analysis. *Lancet* 2015; 385(9966):430–440. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)61698-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(14)61698-6)
2. Nisevich L.K., Talalaev A.G., Kask L.N., Adieva A.A., Kushch A.A., Parsegova T.S., Fomina V.L., Konopleva T.N.

Viral infection among the causes of stillbirth according of materials of autopsy and virologic studies. *Detskie infektsii (Chilgren's infections)* 2011; 10(2):3–14 (in Russian).

3. Gorina K.A., Khodzhaeva Z.S., Muravieva V.V., Muminova K.T., Donnikov A.E., Pripitnevich T.V. The role of maternal gut microbiota in spontaneous preterm birth. *Akusherstvo i Ginekologiya (Obstetrics and Gynecology)* 2020; (8):64–71 (in Russian). <https://doi.org/10.18565/aig.2020.8.64-71>

4. Vlasova M.A., Ostrovskaya O.V., Suprun S.V., Kondrashova E.A., Ivakhnishina N.M., Nagovitsyna E.B. Evaluation of genital tract microbiocenosis in pregnant women with preterm rupture of membranes using femoflor test. *Dalnevostochniy meditsinskiy zurnal (Far East Medical Journal)* 2016; (3):54–57 (in Russian).

5. Khodzhaeva Z.S., Guseynova G.E., Muravjeva V.V., Donnikov A.E., Pripitnevich T.V. Characteristics of the vaginal microbiota in pregnant women with preterm premature rupture of the membranes. *Akusherstvo i Ginekologiya (Obstetrics and Gynecology)* 2019; (12):66–74 (in Russian). <https://doi.org/10.18565/aig.2019.12.66-74>

6. Kuznetsova N.B., Bushtyreva I.O., Dybova V.S., Barinova V.V., Polev D.E., Aseev M.V., Dudurich V.V. Vaginal microbiome in pregnant women with preterm prelabor rupture of membranes at 22–28 weeks' gestation. *Akusherstvo i Ginekologiya (Obstetrics and Gynecology)* 2021; (1):94–102 (in Russian). <https://doi.org/10.18565/aig.2021.1.94-102>

7. Chu D.M., Seferovic M., Pace R.M., Aagaard K.M. The microbiome in preterm birth. *Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynecol.* 2018; 52:103–113. <https://doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2018.03.006>

8. Ordzhonikidze N.V., Ushnitskaya E.K. Diagnosis of intrauterine infection. *Akusherstvo i Ginekologiya (Obstetrics and Gynecology)* 2008; (5):12–14 (in Russian).

9. Belova A.V., Nikonov A.V. Genital mycoplasma infections (*U. parvum*, *U. urealyticum*, *M. hominis*, *M. genitalium*) in the structure of infectious complication in obstetrics, gynecology and perinatology. *Almanach klinicheskoy meditsiny (Almanac of Clinical Medicine)* 2015; (39):140–150 (in Russian).

10. Mikhalev S.A., Babichenko I.I., Shakhpazyan N.K., Vandysheva R.A., Lologaeva M.S., Nurakhova E.A., Dzhuma Ya.M. Role of urogenital infection in the development of preterm delivery. *Russian Journal of Human Reproduction = Problemy reproduktivnoy* 2019; 25(2):93–99 (in Russian). <https://doi.org/10.17116/repro20192502193>

11. Shkarin V.V., Saperkin N.V., Venediktova A.A., Kaplina A.A. Impact of individual opportunistic and sexually transmitted infections on demographic processes. Complex comorbidity. *Akusherstvo i Ginekologiya (Obstetrics and Gynecology)* 2021; (4):32–40 (in Russian). <https://doi.org/10.18565/aig.2021.4.32-40>

12. Zinserling V.A. A.V.Zinserling (Tsinzerling) School of Infectious Pathology: Advances and prospective. *Archive of Pathology = Arkhiv Patologii* 2014; 76(1):3–9 (in Russian).

13. Thaxton J.E., Nevers T.A., Sharma S. TRL-mediated preterm birth in response to pathogenic agents. *Infect. Dis. Obstet. Gynecol.* 2010:378472. <https://doi.org/10.1155/2010/378472>

14. Donnikov A.E., editor. Diagnosis of infection in obstetric and neonatal practice. Moscow: Raduga; 2018 (in Russian). ISBN 978-5-905486-24-1

15. Suzuki Y., Horie K., Yada Y., Kono Y., Hirashima C., Usui R., Matsubara S., Ohkuchi A. Vaginal *Ureaplasma* species increase chorioamnionitis in very preterm infants with preterm premature rupture of the membranes at < 28 week gestation. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* 2018; 37(12):2371–2380. <https://doi.org/10.1007/s10096-018-3385-5>

16. Ostrovskaya O.V., Kozharskaya O.V., Suprun S.V., Musatov D.V., Obuhova V.G., Ivakhnishina N.M., Nagovitsyna E.B., Vlasova M.A., Lebed'ko O.A. Morphometric characteristics of acroteric villi in case of placenta infection by pathogens of intrauterine infections. *Tihookeanskij medicinskiy zhurnal = Pacific Medical Journal* 2018; (4):29–33 (in Russian). <https://doi.org/10.17238/PmJ1609-1175.2018.4.29-33>

17. Cools P., Melin P. Group B *Streptococcus* and perinatal mortality. *Res. Microbiol.* 2017; 168(9-10):793–801. <https://doi.org/10.1016/j.resmic.2017.04.002>

18. Kwatra G., Cunningham M.C., Merrall E., Adrian P.V., Ip M., Klugman K.P., Tam W.H., Madhi S.A. Prevalence of maternal colonisation with group B *Streptococcus*: systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect. Dis.* 2016; 16(9):1076–1084. doi: 10.1016/S1473-3099(16)30055-X

Информация об авторах:

Ольга Васильевна Островская, д-р мед. наук, ведущий научный сотрудник, руководитель группы молекулярно-генетической диагностики, лаборатория комплексных методов исследования бронхолегочной и перинатальной патологии, Хабаровский филиал Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания» – Научно-исследовательский институт охраны материнства и детства; e-mail: olrom41@mail.ru

Author information:

Ol'ga V. Ostrovskaya, MD, PhD, DSc (Med.), Leading Staff Scientist, Head of Molecular Genetic Diagnosis Group, Laboratory of Integral Methods of Bronchopulmonary and Perinatal Pathology Research, Khabarovsk Branch of Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration – Research Institute of Maternity and Childhood Protection; e-mail: olrom41@mail.ru

Елена Борисовна Наговицына, канд. мед. наук, ведущий научный сотрудник группы молекулярно-генетической диагностики, лаборатория комплексных методов исследования бронхолегочной и перинатальной патологии, Хабаровский филиал Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания» – Научно-исследовательский институт охраны материнства и детства; e-mail: nebo59@yandex.ru

Марина Александровна Власова, канд. мед. наук, старший научный сотрудник группы молекулярно-генетической диагностики, лаборатория комплексных методов исследования бронхолегочной и перинатальной патологии, Хабаровский филиал Дальневосточного научного центра физиологии и патологии дыхания – Научно-исследовательский институт охраны материнства и детства; e-mail: 132456-9mail.ru

Стефания Викторовна Супрун, д-р мед. наук, главный научный сотрудник группы медико-экологических проблем здоровья матери и ребенка, лаборатория комплексных методов исследования бронхолегочной и перинатальной патологии, Хабаровский филиал Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания» – Научно-исследовательский институт охраны материнства и детства; e-mail: iomid@yandex.ru

Ольга Валерьевна Кожарская, научный сотрудник группы медико-экологических проблем здоровья матери и ребенка, лаборатория комплексных методов исследования бронхолегочной и перинатальной патологии, Хабаровский филиал Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания» – Научно-исследовательский институт охраны материнства и детства; e-mail: iomid@yandex.ru

Elena B. Nagovitsina, MD, PhD (Med.), Leading Staff Scientist of Molecular Genetic Diagnostics Group, Laboratory of Integral Methods of Bronchopulmonary and Perinatal Pathology Research, Khabarovsk Branch of Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration – Research Institute of Maternity and Childhood Protection; e-mail: nebo59@yandex.ru

Marina A. Vlasova, MD, PhD (Med.), Senior Staff Scientist of Molecular Genetic Diagnosis Group, Laboratory of Integral Methods of Bronchopulmonary and Perinatal Pathology Research, Khabarovsk Branch of Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration – Research Institute of Maternity and Childhood Protection; e-mail: 132456-9mail.ru

Stefania V. Suprun, MD, PhD, DSc (Med.), Main Staff Scientist of the Group of Health and Environmental Problems of Mother and Child Health, Laboratory of Integral Methods of Bronchopulmonary and Perinatal Pathology Research, Khabarovsk Branch of Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration – Research Institute of Maternity and Childhood Protection; e-mail: iomid@yandex.ru

Olga V. Kozharskaya, MD, Staff Scientist of Molecular Genetic Diagnosis Group, Laboratory of Integral Methods of Bronchopulmonary and Perinatal Pathology Research, Khabarovsk Branch of Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration – Research Institute of Maternity and Childhood Protection; e-mail: iomid@yandex.ru

*Поступила 04.10.2021
Принята к печати 29.10.2021*

*Received October 04, 2021
Accepted October 29, 2021*