

На правах рукописи

ГРЕБНЕВА

Вероника Сергеевна

**АНТЕНАТАЛЬНОЕ ПРОГНОЗИРОВАНИЕ ВРОЖДЕННЫХ
ИНФЕКЦИОННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ПЛОДА И НОВОРОЖДЕННОГО У
БЕРЕМЕННЫХ С ХЛАМИДИЙНОЙ ИНФЕКЦИЕЙ**

3.1.4. Акушерство и гинекология

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Барнаул – 2025

Работа выполнена в Новокузнецком государственном институте усовершенствования врачей – филиале федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный руководитель:

Ренге Людмила Владимировна - доктор медицинских наук, доцент

Официальные оппоненты:

Кравченко Елена Николаевна – доктор медицинских наук, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра акушерства и гинекологии №1, профессор (г.Омск).

Курносенко Илона Владимировна - доктор медицинских наук, доцент, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра акушерства и гинекологии, заведующая (г. Челябинск).

Ведущая организация:

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Дальневосточный государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (г. Хабаровск)

Защита диссертации состоится «_____» _____ 2025г. в _____ часов на заседании диссертационного совета 21.2001.02, созданного на базе Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Алтайский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (656038, г. Барнаул, пр. Ленина, 40).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке и на сайте ФГБОУ ВО АГМУ Минздрава России (656038, г. Барнаул, ул. Папанинцев, 126; <https://www.asmu.ru/nauka-i-innovatsii/ds/>).

Автореферат разослан «_____» _____ 2025 года

Ученый секретарь
диссертационного совета

Николаева Мария Геннадьевна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования

Врожденные инфекционные заболевания (ВИЗ) являются причиной младенческой смертности в 50% случаев, однако точная частота данной патологии в настоящее время не установлена (Baloga O., Korchynska O., Zhultakova S., 2022). Ближайшие и отдалённые последствия ВИЗ являются причиной отклонений в состоянии здоровья детей раннего возраста и инвалидизации в более старших возрастных группах (Азимова Н.М., 2017). Причиной инфекционных заболеваний новорожденных могут быть как тяжелые системные инфекционные заболевания, так и бессимптомно протекающие бактериальные и вирусные инфекции матери (Валиева Н.Н., 2020; Чижовская А.В., Казачкова Э.А., Казачков Е.Л., 2023). К таким инфекциям относятся хламидиоз. Хламидийная инфекция (ХИ) является широко распространенной инфекцией, передаваемой половым путем (ИППП). По оценкам Всемирной организации здравоохранения, ежегодно 131 миллион человек инфицируются *Chlamydia trachomatis* (Клинические рекомендации. Хламидийная инфекция, 2024). Прогноз внутриутробной трансмиссии зависит от срока гестации, в котором произошло инфицирование, особенностей возбудителя (патогенных и иммуногенных его свойств), типа материнской инфекции (первичная, вторичная, острая, хроническая, латентная, персистирующая), функционального состояния иммунной системы матери, целостности маточно-плацентарного барьера и других факторов (Валиева Н.Н., 2020).

При наличии ХИ у беременной высок риск инфицирования плода и новорожденного как антенатально, так и интранатально, что сопровождается развитием тяжелых состояний: внутриутробная гипоксия, задержка внутриутробного развития, врожденная пневмония, врожденный менингит, сепсис (Петров Ю.А., Багина Т.В., 2020).

В этой связи крайне актуальным является поиск факторов риска и маркеров ВИЗ, позволяющих принять правильное решение о тактике ведения беременности и времени родоразрешения. Прогнозирование реализации ВИЗ плода и новорожденного позволит снизить перинатальную заболеваемость и смертность.

Степень разработанности темы исследования

Тема антенатального прогнозирования ВИЗ плода и новорожденного при персистирующей ХИ недостаточно разработана как в отечественном, так и в зарубежном научном мире. Современные достижения науки не дают ответы на многие вопросы, в настоящее время требуют усовершенствования алгоритмы диагностики и прогнозирования реализации врожденной инфекции. Аспекты патогенеза и лечения ВИЗ плода и новорожденного при ХИ у беременной вызывают интерес в современной перинатологии. Кроме того, преобладание малосимптомного клинического течения ХИ как у беременной, так и у

новорожденного обуславливает трудности в постановке диагноза с антенатального периода жизни младенца. Дополнительно еще ряд важных вопросов остаются нерешенными: отсутствует систематизация факторов риска ВИЗ; неизвестна частота встречаемости и значимости каждого фактора; несовершенны методы антенатальной диагностики внутриутробного состояния и риска ВИЗ плода и новорожденного; отсутствуют критерии персонифицированного подхода к прогнозированию ВИЗ у беременных с ХИ. Отсутствие высокоинформативных критериев прогнозирования ВИЗ плода и новорожденного, с целью определения индивидуальной тактики ведения беременности и родов у пациенток с хламидийной инфекцией явилось поводом для проведения настоящего исследования.

Цель исследования

Улучшить методы прогнозирования и диагностики врожденных инфекционных заболеваний плода и новорожденного у беременных с хламидийной инфекцией.

Задачи исследования

1. Определить антенатальные клинические факторы риска врожденных инфекционных заболеваний плода и новорожденного у беременных с хламидийной инфекцией.
2. Установить пороговые значения регуляторных и транспортных белков (альфа1-антитрипсина, альфа2-макроглобулина, альбумина, лактоферрина,) в сыворотке крови и околоплодных водах беременных с хламидийной инфекцией для прогнозирования врожденных инфекционных заболеваний плода и новорожденного.
3. Разработать шкалу прогноза ВИЗ плода и новорожденного при хламидийной инфекции у матери с учетом показателей регуляторно-транспортных белков в различных биологических средах.
4. Создать алгоритм ведения беременных с хламидийной инфекцией с учетом риска врожденных инфекционных заболеваний плода и новорожденного по данным скрининговой шкалы прогноза.

Научная новизна

1. Установлены антенатальные факторы риска ВИЗ плода и новорожденного у беременных с ХИ и продемонстрированы принципиальные различия клинических антенатальных предикторов в зависимости от формы ХИ.
2. Впервые показана диагностическая ценность и прогностическая информативность регуляторно – транспортных белков ЛФ, α 2-МГ, α 1-АТ и АЛБ сыворотки крови и околоплодных вод беременных с ХИ для

прогнозирования ВИЗ плода и новорожденного (Патент № 2787923 С1 РФ, МПК G01N 33/68).

3. Разработаны шкалы прогноза ВИЗ плода и новорожденного, основанные на клинических факторах риска, показателей регуляторно-транспортных белков сыворотки крови и амниотической жидкости беременных, которые дают возможность оценить риск врожденной инфекции (чувствительность 95,5% и 88,5%, специфичность составила 91,4% и 80% при острой ХИ и носительстве *Chlamidia trachomatis* соответственно).

4. Создан комплексный алгоритм для оптимальной тактики ведения беременности и родоразрешения на основе результатов скрининговой шкалы прогноза ВИЗ плода и новорожденного при ХИ.

Теоретическая и практическая значимость

Установлена значимая роль шести клинических факторов, которые вместе позволяют прогнозировать риск развития ВИЗ плода и новорожденного и определять группу риска до родоразрешения. На основании полученных данных разработана шкала риска ВИЗ плода и новорожденного в зависимости от варианта течения ХИ, обосновано внедрение в практику установление концентраций ЛФ, α 2-МГ, АЛБ в сыворотке крови и околоплодных водах беременных с ХИ, что позволяет стратифицировать беременных в группу риска для проведения лечебно-профилактических мероприятий в антенатальном и/или раннем неонатальном периоде жизни ребенка.

Шкалы прогноза ВИЗ при хламидийной инфекции используются в практике акушерских отделений Перинатального центра ГАУЗ «НГКБ№1» г. Новокузнецк, а также включены в учебные программы на кафедре акушерства и гинекологии НГИУВ – филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России.

Методология и методы исследования

Диссертационное исследование выполнено на базе перинатального центра ГАУЗ НГКБ№1, а также на базе научно-исследовательской иммунологической лаборатории НГИУВ – филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России в период 2015-2022 гг. Согласно поставленной цели проведено одномоментное поперечное исследование, первично включающее 265 беременных женщин в сроке гестации 37-40 недель. После согласования критериев включения / исключения в дальнейшее исследование включена 181 пациентка, все из которых были обследованы на хламидийную инфекцию. По результатам тестирования сформировано 3 группы: основная группа - беременные с острой ХИ (n=81), группа сравнения - носительство *Chlamydia trachomatis* (n=42) и группа контроля – здоровые пациентки (n=56). Данные анамнеза, клинические характеристики и результаты лабораторных тестов исследуемых групп подлежали статистической обработке данных, как по отдельным факторам, так и интегральным методом. Наряду с традиционными

методами лабораторного обследования, у всех включенных в исследование беременных изучались показатели регуляторно транспортных белков: ЛФ, $\alpha 2$ -МГ, $\alpha 1$ -АТ и АЛБ в сыворотки крови, околоплодных вод.

Положения, выносимые на защиту

1. При острой хламидийной инфекции у матерей возникновение врожденных инфекционных заболеваний у новорожденных ассоциировано с возрастом (31 год и более), паритетом (3-я беременность и более), наличием анемии 1 ст, заболеваниями шейки матки. При носительстве *Chlamydia trachomatis* риск врожденных инфекционных заболеваний ассоциирован с ожирением у беременной, признаками обвития пуповиной шеи плода по данным УЗИ.

2. Прогностическими критериями врожденных инфекционных заболеваний новорожденного являются при острой хламидийной инфекции беременных повышенные уровни $\alpha 2$ -макроглобулина, альбумина в околоплодных водах. При носительстве *Chlamydia trachomatis* - повышенная концентрация в крови беременной лактоферрина и повышение в околоплодных водах уровня альбумина.

3. Выявленные новые критерии прогноза врожденных инфекционных заболеваний новорожденных от матерей с острой хламидийной инфекцией и носительством *Chlamydia trachomatis* позволили создать две высокоэффективные скрининговые шкалы, которые помогают в выборе тактики ведения беременности и решение вопроса об этиотропной терапии и необходимости родоразрешения в медицинской организации 3 уровня.

Степень достоверности результатов

Научные результаты достоверны, выводы обоснованы достаточным количеством проведенных наблюдений и исследований с использованием статистических методов обработки данных лицензионной версии, сертифицированной PC программы для биостатистики InStat 2.0 (GraphPad, США) и IBM SPSS Statistics Version 22 (лицензия 20160413-1). На основании полученных результатов даны практические рекомендации.

Внедрение результатов исследования в практику и апробация материалов диссертации

Скрининговые шкалы для прогноза ВИЗ плода у беременных с разными формами ХИ (острая/ носительство *Chlamydia trachomatis*) внедрены в работу акушерских отделений Перинатального центра ГАУЗ НГКБ№1 г. Новокузнецк (акт внедрения от 13 июля 2023 года) и используются в лекционном материале на кафедре акушерства и гинекологии НГИУВ – филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России (акт внедрения от 10 февраля 2023 года).

Результаты исследовательской работы представлены на российских и международных конференциях: Репродуктивный потенциал России. Версии и контраверсии (Сочи, 2021, 2022, 2023); «Актуальные вопросы женского здоровья» (Москва – Новокузнецк, 2021); «Доказанное и сомнительное в акушерстве и гинекологии» (Кемерово, 2022, 2023); «От классического акушерства и гинекологии до современных перинатальных и репродуктивных технологий» (Барнаул, 2022); «Актуальные вопросы женского здоровья» (Новокузнецк, 2022); «Декабрьские чтения по акушерству и гинекологии» (Кемерово, 2022).

По теме исследования опубликованы 4 научные работы, все в журналах из перечня, рекомендованного Высшей аттестационной комиссией Министерства образования и науки РФ.

По материалам диссертации получен патент РФ № 2787923 «Способ прогнозирования врожденных инфекционных заболеваний хламидийной этиологии у новорожденного у беременных с острой хламидийной инфекцией» (зарегистрирован в Государственном реестре изобретений РФ 13.01.2023 г.).

Личный вклад автора

Анализ современных литературных источников по изучаемой проблеме произведен непосредственно автором. Совместно с научным руководителем определены дизайн, задачи исследования, сформированы группы сравнения. Все включенные в исследование беременные пациентки на стационарном этапе наблюдались у автора работы. Аналитическая обработка данных выполнена автором исследования под кураторством к.т.н. А.Е. Власенко на кафедре медицинской кибернетики и информатики НГИУВ – филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО. Подготовка докладов по теме исследования и их публичное представление осуществлено лично автором.

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 141 страницах машинописного текста, имеет 36 таблиц и 20 рисунков, содержит введение, 5 глав, заключение, выводы, практические рекомендации, список сокращений и использованной литературы, приложение. В списке литературы 142 источника, из которых 121 отечественных и 21 зарубежных авторов.

Диссертационная работа соответствует паспорту специальности 3.1.4. – акушерство и гинекология, а именно пунктам: 2. - Физиологические и осложненные беременность, роды и послеродовой период у женщины; 3. - Перинатальный период жизни ребенка; 4. Разработка и усовершенствование методов диагностики, лечения и профилактики осложненного течения беременности и родов, гинекологических заболеваний.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

Настоящая работа представляет собой проспективное исследование, проводившееся на протяжении 2015-2022гг. В настоящем исследовании участвовали 265 беременных женщин, которые на первом этапе были соотнесены с критериями включения и исключения, проведен отбор полных коллекций биологических жидкостей и верифицированн диагноз у новорожденных, таким образом в исследование были включены 181 пар мать - новорожденный.

Из общего числа включенных в исследование 181 беременная женщина в сроке гестации 37 - 40 недель: 83 беременные имели лабораторные признаки острой хламидийной инфекции (ПЦР положительная, IgM, IgG к *Chlamydia trachomatis*). Из них у 39 беременных, родились дети с ВИЗ, и 44 беременные, с острой инфекцией, роды которых закончились рождением здоровых детей; В группу сравнения вошли 42 беременные с носительством *Chlamydia trachomatis* (IgG к *Chlamydia trachomatis* ПЦР положительная/отрицательная), без клинических проявлений заболевания в течение беременности, из них у 22 беременных родились дети с признаками ВИЗ, а у 20 – здоровые. Контрольная группа – 56 здоровых беременных, которые родили здоровых детей.

Критерии включения в исследование (основная группа и группа сравнения): беременность в сроке гестации 37 – 40 недель; наличие в крови матери антител класса G, M, A к *Chlamydia trachomatis*; результат ПЦР – теста к *Chlamydia trachomatis*; отсутствие других антител к TORCH - комплексу; отсутствие этиотропной терапии во время беременности; информированное согласие матерей, в том числе на забор биоматериала.

Критерии исключения для основной группы и группы сравнения: Носительство АТ к возбудителям TORCH – комплекса, за исключением *Chlamydia trachomatis*, беременные, перенесшие бактериальную, вирусную инфекцию не хламидийной этиологии в I, II, III триместрах в том числе ВИЧ, вирусные гепатиты, сифилис, ОРВИ, и др.. Так же из исследования исключались беременные с многоплодием и резус – сенсебилизацией.

У включенных в исследование беременных женщин изучены анамнестические данные, проведены стандартные клиничко-лабораторные исследования. В научно-исследовательской лаборатории иммунологии НГИУВа – филиала ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России проводилось исследование сыворотки крови, околоплодных вод на содержание регуляторно-транспортных белков: лактоферрина, $\alpha 2$ -макроглобулина, $\alpha 1$ -антитрипсина и альбумина. В составе изучаемых биологических жидкостей перечисленные показатели определялись в группах сравнения при доношенном сроке беременности.

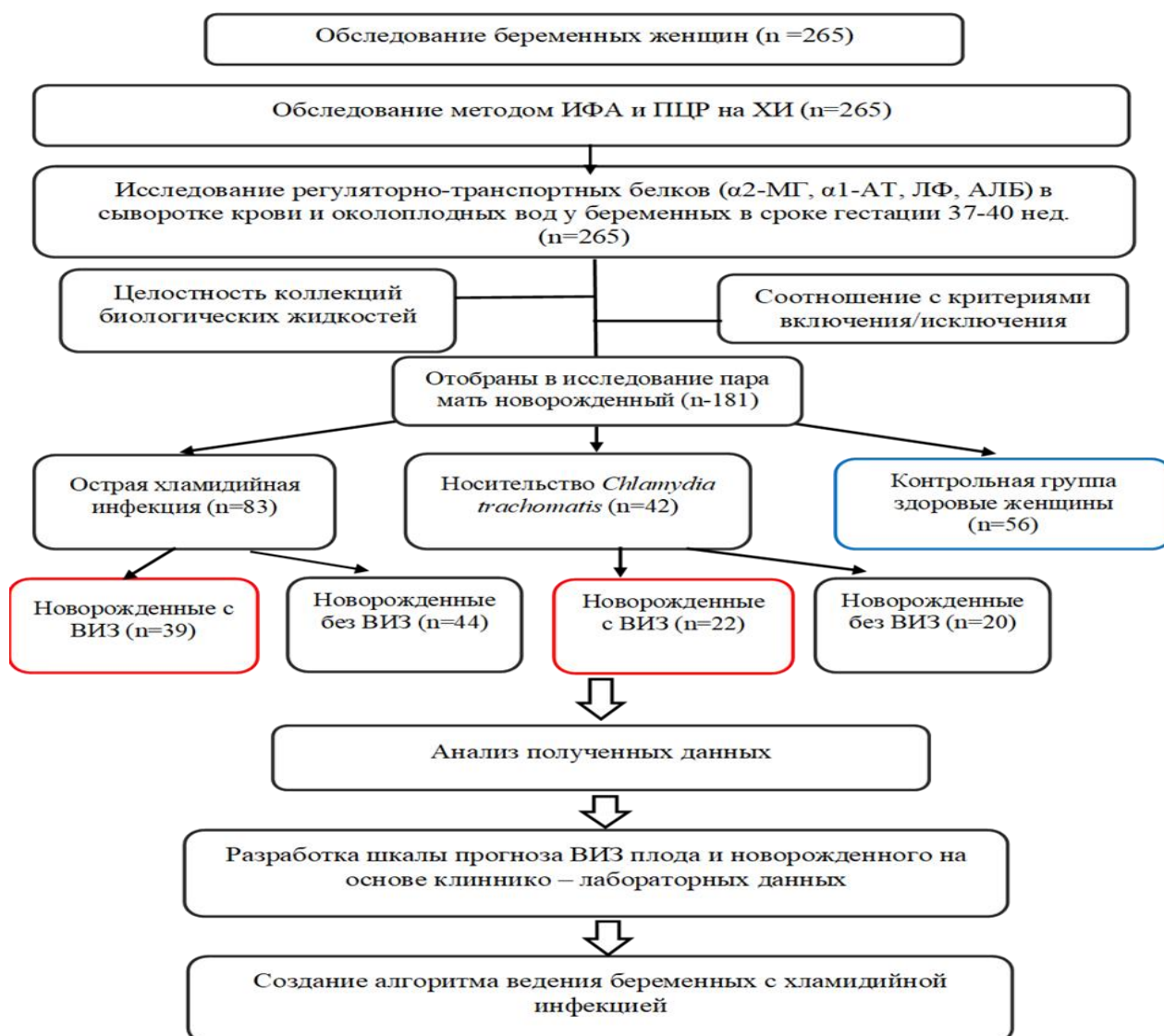


Рисунок 1 – Дизайн исследования

Критерии включения в программу исследования (контрольная группа): Носительство АТ к возбудителям TORCH – комплекса, за исключением *Chlamydia trachomatis*, беременные, перенесшие бактериальную, вирусную инфекцию не хламидийной этиологии в I, II, III триместрах в том числе ВИЧ, вирусные гепатиты, сифилис, ОРВИ, и др. Так же из исследования исключались беременные с многоплодием и резус – сенсебилизацией.

Критерии исключения для контрольной группы: Признаки воспалительной реакции у женщин, такие как повышенная температура, увеличение количества лейкоцитов, повышенная концентрация С-реактивного белка (СРБ) и других показателей. Доказанная урогенитальная инфекция во время беременности. Осложнения беременности, такие как многоплодие, резус-сенсебилизация, гестационный сахарный диабет, преэклампсия, признаки врожденных инфекционных заболеваний (ВИЗ) и врожденных пороков развития (ВПР) у плода, выявленные при ультразвуковом исследовании.

Наличие антител IgG, IgM, IgA к *Chlamydia trachomatis* и другим возбудителям TORCH-комплекса.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЯ

Клиническая характеристика групп обследованных

С целью выявления клинических предикторов риска ВИЗ у беременных с ХИ были изучены: паритет, социальный статус беременных, соматическая патология, акушерско-гинекологический анамнез, течение беременности, состояние детей при рождении, клинико-лабораторные показатели, течение раннего неонатального периода, исходы.

Все пациентки, включенные в исследование (181 женщина), имели оптимальный для деторождения возраст. Наибольшее количество женщин $n=106$ (58,5%) находились в возрасте от 21 до 29 лет, от 30 и более было 72 женщины (39,7%) и до 20 лет (1,6%) 3 женщины. Все женщины были сопоставимы по возрасту ($p=0,09$), медиана которого была 26 (24-32) лет, диапазон от 16 до 41 года.

По образованию, профессиональной деятельности и семейному положению между группами статистических различий не было. При оценке данных социально-экономического статуса значимых различий не установлено. Так наибольшее количество домохозяек 45% зарегистрировано в группе с острым течением ХИ и рождением здоровых детей, служащих - 41% в группе с носительством *Chlamydia trachomatis* и рождением детей с ВИЗ. В контрольной группе наибольшее количество женщин были служащими, что составило 43%, домохозяйки – 36%, 18% были женщины рабочих профессий, и 4% имели другие специальности.

Большинство обследованных состояли в зарегистрированном браке, в каждой группе $>70\%$, наибольшая внебрачная рождаемость зарегистрирована в группе с острым течением ХИ и рождением детей с ВИЗ, 11 из 39, что составило 28%.

При оценки соматического статуса беременных выявлено, что в основной группе (острая ХИ) и группе сравнения (носительство *Chlamydia trachomatis*) наиболее распространенным заболеванием была вегетососудистая дистония (15%, 19 из 125), миопия (13%, 16 из 125) и заболевания щитовидной железы (12%, 15 из 125), однако по сравнению с группой контроля в исследуемых группах чаще встречались заболевания эндокринной системы ($p=0,025$). В основной группе с острым течением ХИ, родивших детей с ВИЗ чаще зарегистрированы нарушения питания в виде ожирения разной степени в 15% случаев (6), ($p=0,01$). Других статистически значимых различий по частоте встречаемости всех рассматриваемых экстрагенитальных заболеваний не обнаружено.

Самым распространенным гинекологическим заболеванием в основной группе и группе сравнения были фоновые заболевания шейки матки (30%, 37 из 125), значительно чаще встречались чем в контрольной группе ($p < 0,001$), наибольшее количество случаев зарегистрировано в группе с острым течением ХИ и рождением детей с ВИЗ, что составило 41% из данной подгруппы, ($p = 0,001$). В других группах распространенность данной патологии составила от 20 – 27%. Так же установлено, что в исследуемых группах по частоте встречаемости на 2 и 3 месте находились миома матки (8%, 10 из 125), и нарушения менструального цикла (6%, 7 из 125) соответственно.

Анализ детородной функции основной группы и группы сравнения продемонстрировал следующее: первая беременность была у 38% (47 из 125) всех женщин, вторая у 31% (39 из 125), третья и более у 31% (39 из 125). Первые роды были у 57% (72 из 125) женщин, вторые у 38% (47 из 125), третий и более раз, рожали 5% (6 из 125) пациенток. В контрольной группе 32% (18 из 56) были первобеременными, 35% (20 из 56) имели 2 беременность, и 32% (18 из 56) имели 3 и более беременностей, наибольшее количество женщин рожали 2 раз 50% (28 из 56), первородящие составили 37% (21 из 56), многорожавшие составили 12,5% (7 из 56) от группы. Между группами исследования и группой контроля здоровых женщин статистически значимых различий выявлено не было.

По данным проведенного анализа течения настоящей беременности наиболее часто встречалась в группах исследования (основная и группа сравнения) угроза прерывания. При сопоставлении основных групп обследования и группы контроля выявлены значимые различия между частотой встречаемости угрозы прерывания беременности, так в группе с носительством *Chlamydia trachomatis* и рождением детей с ВИЗ диагностирована угроза прерывания в 65% случаев (14 из 22) а в этой же группе без ВИЗ в 45% (9 из 22), в группе с острым течением ХИ и рождении детей с ВИЗ 49% (19 из 39) и без ВИЗ 59% (26 из 44), а в контрольной группе встречалась только в 5% случаев (2 из 56) ($p < 0,001$). На втором месте по частоте распространения была низкая плацентация, наиболее часто она встречалась в группе с острой инфекцией и рождением детей с ВИЗ (у каждой 4), что составило 23%. Гораздо меньше были зарегистрированы такие осложнения беременности как анемия (от 8 до 14%), многоводие. У беременных женщин с носительством *Chlamydia trachomatis* преэклампсия была зарегистрирована у 15% (3 из 20) у женщин, родивших здоровых детей ($t = 2,4$, $p = 0,015$) и у 14% (3 из 22) женщин, родивших детей с ВИЗ ($t = 2,0$, $p = 0,046$), в то время как у женщин с острой формой инфекции не было зарегистрировано ни одного случая преэклампсии.

Нами проведен анализ клинико-лабораторных данных, в частности выявлены статистические различия по значению ЛИИ, АЛТ и содержанию общего белка между группами исследования соответственно ($p = 0,049$), ($p = 0,027$), ($p = 0,039$). В группе сравнения у женщин с носительством *Chlamydia trachomatis* показатель ЛИИ статистически значимо выше у женщин, родивших детей с ВИЗ: 1,4(1,3-1,6) против 1,2(1,0-1,2) у женщин той же группы, но родивших здоровых детей ($p = 0,030$ – применялся критерий Данна).

Концентрация АЛТ был наиболее высокая в группе беременных с острой ХИ, роды которых закончились рождением детей с ВИЗ, в этой группе значение было выше как по сравнению с женщинами с острой инфекцией, родивших детей без ВИЗ (21(15-23) Ед/л против 16 (12-21) Ед/л, $p=0,047$), так и по сравнению с женщинами с носительством *Chlamydia trachomatis*, родивших детей с ВИЗ (21(15-23) Ед/л против 13 (12-16) Ед/л, $p=0,002$), при этом показатель оставлся в пределах нормативных значений.

При изучении концентрации общего белка выявлено, что его значения изменялись только в зависимости от формы ХИ (носительство/острая), изучаемый белок ниже в группе женщин с острой инфекцией, независимо от наличия/отсутствия ВИЗ (66 (60-68) г/л против 69 (63-73) г/л в группах без ВИЗ, $p=0,041$ и 64 (60-70) г/л против 68,5 (64-72) г/л в группах с ВИЗ, $p=0,037$), по другим показателям статистических различий не выявлено.

При изучении течения родового акта выявлено: родоразрешение путем кесарева сечения в основной группе и группе сравнения применялось в 21% случаев (26 из 125), в контрольной группе только в 7% (4 из 56). Между основной группой и группой сравнения значимых различий не было, отмечается значимые различия в сравнении с группой контроля ($p=0,17$). Стимуляция родовой деятельности применялась в исследуемых группах в 11% случаев (14 из 125), в основной группе с острым течением ХИ как при рождении здоровых, так и при рождении детей с ВИЗ показатель составил 9% и 10% (4 из 44; 4 из 39) соответственно, в группе сравнения при рождении детей с ВИЗ и рождении здоровых детей процентная величина равна 14% (3 из 22) и 15% (3 из 20) соответственно, в контрольной группе стимуляция родовой деятельности применялось только в 2% (1 из 56) что значимо отличается от групп беременных с ХИ независимо от варианта течения заболевания ($p=0,25$).

По другим показателям, таким как длительность родов, длительность безводного периода, кровопотеря между группами исследования и контрольной группой статистически значимых различий выявлено не было.

При анализе результатов гистологического исследования плацент выявлено следующее значимое различие: восходящая инфекция была выявлена преимущественно у женщин при рождении детей с ВИЗ: 55% (12 из 22) при носительстве хламидий ($t=2,2$, $p=0,001$) и 49% (19 из 39) у женщин с острой инфекцией, в контрольной группе 3,5% (2 из 56) ($t=2,3$, $p<0,001$). Таким образом, в нашей работе выявлено, что ВИЗ плода и новорожденного не зависимо от формы течения ХИ ассоциированы с фоновыми заболеваниями шейки матки, осложнением беременности в виде угрозы прерывания беременности, родового отхождения вод, повышенным уровнем ЛИИ (выше 13×10^9 Ед/л), снижением концентрации общего белка в сыворотке крови, по результатам морфологического исследования плацент с восходящей инфекцией.

Результаты иммунологического исследования

Проведено сравнительное изучение содержания регуляторно-

транспортных белков: альфа2-макроглобулина, альфа1-антитрипсина, лактоферрина и альбумина в сыворотке крови, околоплодных водах беременных с ХИ, как возможных прогностических маркеров наличия/отсутствия ВИЗ плода и новорожденного.

Выявлено, что ВИЗ плода и новорожденного у женщин с острым течением хламидийной инфекции ассоциировано с высокими значениями в крови беременных ЛФ, α 1-АТ и α 2-МГ. Сравнение показателей в зависимости от наличия/отсутствия ВИЗ с учетом формы инфекции (острая /носительство) приведено в таблице 1.

Таблица 1 – Иммунологические показатели в крови беременных пациенток с ХИ в зависимости от наличия/отсутствия ВИЗ и формы инфекции

Показатель	Контрольная группа n=56	Острая ХИ		Носительство <i>Chlamydia trachomatis</i>		Ргруппы ¹
		с ВИЗ n=39	без ВИЗ n=44	с ВИЗ n=22	без ВИЗ n=20	
ЛФ мг/л	3,6 (2,5 – 3,9)	4,7 (3,9-6,7)	3,2 (2,4-4,7)	4,7 (4,3-5,7)	4,0 (2,4-5,0)	p<0,001: p¹⁻²=0,035, p³⁻⁴<0,001,
Рнорма ²		p<0,001	p=0,47	p<0,005	p=0,36	p ¹⁻³ =0,22, p ²⁻⁴ =0,60
α 2-МГ г/л	2,6 (1,8 – 3,1)	3,3 (2,9-3,6)	2,5 (2,3-2,7)	2,4 (1,9-3,0)	2,6 (2,2-3,3)	p<0,001: p¹⁻²=0,37, p³⁻⁴<0,001,
Рнорма ²		p<0,001	p=0,69	p=0,45	p=0,60	p ¹⁻³ =0,42, p²⁻⁴<0,001
α 1-АТ г/л	2,7 (1,5 – 3,2)	3,6 (3,5-4,3)	3,0 (2,7-3,2)	4,4 (2,9-4,8)	3,3 (2,6-4,1)	p<0,001: p¹⁻²=0,08, p³⁻⁴<0,001,
Рнорма ²		p<0,001	p<0,001	p<0,001	p=0,01	p ¹⁻³ =0,12, p ²⁻⁴ =0,68

Примечание: Переменные представлены как медиана и интерквартильный размах
¹ применялся тест Краскела-Уоллиса с апостериорным тестом Данна с коррекцией Бенджамини-Крюгера-Йекутили: p¹⁻²–беременные с носительством *Chlamydia trachomatis* (ВИЗ и без ВИЗ), p³⁻⁴ –беременные с острой формой (ВИЗ и без ВИЗ), p¹⁻³ –беременные без ВИЗ (носительство *Chlamydia trachomatis* и острая форма), p²⁻⁴ – роженицы с ВИЗ (носительство *Chlamydia trachomatis* и острая форма)

² Приведены результаты сравнения с медианой контроля отдельно в каждой группе, применялся одновыборочный тест Вилкоксона (one sample Wilcoxon test)

При носительстве *Chlamydia trachomatis*, несмотря на отсутствие клинических симптомов у женщин при рождении ребенка с ВИЗ уровень ЛФ в крови матери статистически достоверно повышался. Так, при наличии во время беременности носительства *Chlamydia trachomatis* и рождении ребенка с ВИЗ его уровни в крови матери статистически достоверно повышались до 4,7 (4,3-5,7) г/л против 4,0 (2,4-5,0) г/л у женщин без ВИЗ (p=0,04). Такая же тенденция была обнаружена в группе с острым течением хламидийной инфекции у

беременных, при рождении больных детей уровень ЛФ – 4,7 (3,9-6,7) г/л против 3,2 (2,4-4,7) г/л у женщин, родивших здоровых детей ($p<0,001$). И при острой форме хламидиоза и при носительстве у женщин с развившимися ВИЗ медианна уровня ЛФ в крови была выше, чем у здоровых беременных ($p<0,001$ в обоих случаях).

При анализе концентрации ингибитора протеиназ $\alpha 2$ -МГ установлено, что уровень $\alpha 2$ -МГ статистически значимо выше у женщин с острой формой хламидиоза: 2,8 (2,5-3,3) г/л против 2,6 (2,0-3,2) г/л у женщин с носительством ($p=0,01$). При этом, было выявлено, что при рождении детей с ВИЗ концентрация белка выше, чем, в группе беременных родивших здоровых детей. Анологичная картина у женщин с острой формой хламидиоза и врожденной инфекцией у новорожденного, содержание $\alpha 2$ -МГ было выше, чем у женщин с острой формой инфекции, родивших здоровых детей - 3,3(2,9-3,6) г/л против 2,5 (2,3-2,7) г/л ($p<0,001$). При рождении детей с ВИЗ у матерей - носительниц *Chlamydia trachomatis*, содержание $\alpha 2$ -МГ было максимально низким – 2,4 (1,9-3,0) г/л ($p<0,001$). Но выше медианы значений здоровых женщин ($p<0,001$). При применении ROC-анализа с расчетом индекса Юдена (J) выявлено, что у женщин с острой хламидийной инфекцией и реализацией ВИЗ у новорожденного ассоциирован критический уровень $\alpha 2$ -МГ $\geq 2,8$ г/л ($J=0,67$). В качестве предикторов развития ВИЗ у женщин с острой формой хламидийной инфекции чувствительность и специфичность $\alpha 2$ -МГ $\geq 2,8$ г/л составила 89% (35 из 39) и 77% (33 из 44).

Уровень $\alpha 1$ -АТ в крови беременных женщин с носительством возбудителя ХИ и с острой формой хламидиоза статистически значимо не различался (3,6(2,7-4,7) г/л и 3,2 (3,0-3,7) г/л соответственно. При этом в группе пациенток с острой формой ХИ были выявлены различия уровня $\alpha 1$ -АТ в зависимости от наличия/отсутствия ВИЗ у новорожденных. Содержание $\alpha 1$ -АТ было статистически значимо выше у матерей с острой инфекцией, родивших детей с ВИЗ, чем у женщин, родивших здоровых детей – 3,6 (3,5-4,3) г/л против 3,0 (2,7-3,2) г/л ($p<0,001$). У женщин с носительством *Chlamydia trachomatis* различия уровня $\alpha 1$ -АТ в зависимости от наличия/отсутствия ВИЗ у младенцев проявлялись не так выраженно и были статистически не значимыми ($p=0,08$). Между группами с носительством инфекции и группой с острой инфекцией с разделением групп по наличию/отсутствию ВИЗ у детей различий уровня $\alpha 1$ -АТ выявлено не было. Также, стоит отметить, что независимо от формы инфекции и наличия/отсутствия ВИЗ медиана концентрации $\alpha 1$ -АТ в крови беременных женщин с хламидийной инфекцией была выше, чем у женщин с физиологически протекающей беременностью и рождением здоровых детей (контрольная группа): 3,3 (2,9-4,2) г/л против 2,7 г/л ($p<0,001$). При применении ROC-анализа с расчетом индекса Юдена (J), максимальное значение которого соответствует оптимальной точке разделения. У женщин с острой ХИ с развитием ВИЗ у новорожденных ассоциирован уровень $\alpha 1$ -АТ $\geq 3,4$ г/л ($J=0,63$). Чувствительность составила 77% (30 из 39), а специфичность 86% (38 из 44).

Уровень альбумина статистически значимо не различался между пациентками с острой формой ХИ и пациентками с носительством *Chlamydia trachomatis* (40,7(37,4-43,4) г/л и 38,7(35,2-45,7) г/л соответственно) (таблица 2).

Таблица 2 – Уровень альбумина в крови беременных пациенток с хламидиозом в зависимости от наличия/отсутствия ВИЗ и формы инфекции

Показатель	Контрольная группа	Острая форма		Носительство		Р _{группы} ¹
		С ВИЗ	Без ВИЗ	С ВИЗ	Без ВИЗ	
АЛБ г/л	41,7	38,2 (34,1-46,3)	38,9 (35,8-44,8)	42,3 (39,5-43,3)	38,5 (35,8-44,6)	p=0,62
Р _{норма} ²		p=0,08	p=0,16	p=0,43	p=0,10	
Примечание: Переменные представлены как медиана и интерквартильный размах 1 Применялся тест Краскела-Уоллиса 2 Приведены результаты сравнения с медианой здоровых женщин отдельно в каждой группе, применялся одновыборочный тест Вилкоксона (one sample Wilcoxon test)						

Так же нами проведен анализ белков сывороточного происхождения в околоплодных водах при рождении детей с ВИЗ или без них у беременных с наличием разных форм ХИ. Нами установлено: медиана концентрации $\alpha 2$ -МГ в амниотической жидкости женщин с острым течением ХИ, роды которых закончились рождением здоровых детей и детей с ВИЗ была сопоставима со значениями контрольной группы и статистически значимо не отличалась (таблица 3). Но, обнаружено, что у женщин с носительством *Chlamydia trachomatis* значение $\alpha 2$ -МГ было статистически значимо выше в группе женщин, родивших детей с наличием ВИЗ по сравнению с женщинами, родившими здоровых детей 55,0 (25,4-111,4) мг/л против 13,8 (5,5-37,2) мг/л, p=0,03), а также, был статистически значимо выше показателей контрольной группы (p=0,001 в группе ВИЗ, p<0,001 в группе без ВИЗ) и превышал концентрации в группе пациенток с острой ХИ (p=0,005 в группе ВИЗ, p<0,001 в группе без ВИЗ). Уровень АЛБ в околоплодных водах женщин с острой инфекцией и носительством статистически значимо не различался (2,2(1,7-3,3) г/л и 2,8 (1,5-6,8) г/л соответственно, p=0,15). Но, при этом было выявлено, что независимо от формы инфекции, уровень низкомолекулярного АЛБ в околоплодных водах повышался при рождении ребенка с ВИЗ. У беременных с носительством *Chlamydia trachomatis* содержание АЛБ в околоплодных водах составляло 5,5 (2,3-11,5) г/л при рождении новорожденного с ВИЗ против 1,8 (1,2-2,9) г/л у женщин родивших здоровых детей (p=0,003). У женщин с острой инфекцией при развитии ВИЗ у детей уровень АЛБ в амниотической жидкости поднимался до 3,3 (2,3-7,4) г/л, оставаясь на уровне 1,8 (1,0-2,2) г/л в случае отсутствия у младенца ВИЗ (p<0,001). У женщин, роды которых закончились рождением здоровых детей независимо от формы инфекции, показатели исследуемого белка были сопоставимы с концентрацией в амниотической жидкости у здоровых женщин контрольной группы (p=0,41 и p=0,08 соответственно), наряду с этим при

развитии ВИЗ у младенцев уровень АЛБ статистически значимо превышал медиану концентрации, измеренную у здоровых женщин как в группе с острой инфекцией, так и в группе с носительством *Chlamydia trachomatis* ($p < 0,001$ в обоих случаях) (таблица 3).

Таблица 3 – Иммунологические показатели в околоплодных водах беременных пациенток с ХИ в зависимости от наличия/отсутствия ВИЗ и формы инфекции

Показатели	Контроль n=	Острая ХИ		Носительство <i>Chlamydia trachomatis</i>		p (между группами) ²
		с ВИЗ n= 39	без ВИЗ n= 44	с ВИЗ n= 22	без ВИЗ n= 20	
АЛБ, г/л	1,9 (1,3-2,8)	3,3 (2,3-7,4) p<0,001	1,8 (1,0-2,2) p=0,08	5,5 (2,3-11,5) p<0,001	1,8 (1,2-2,9) p=0,41	p1-2=0,003, p3-4<0,001, p1-3=0,11, p2-4=0,24
α 2-МГ, мг/л	13,0 (6,4-28,7)	3,5 (2,7-99,9) p=0,72	3,0 (2,5-4,0) p<0,001	55,0 (25,4-111,4) p<0,001	13,8 (5,5-37,2) p=0,33	p1-2=0,032, p3-4=0,06, p1-3=0,005, p2-4<0,001
ЛФ, мг/мл	7,2 (4,1-9,5)	3,8 (2,8-5,5) p<0,001	6,4 (4,8-8,2) p=0,08	5,4 (3,0-6,2) p<0,001	3,8 (3,0-4,2) p<0,001	p1-2=0,06, p3-4<0,001, p1-3<0,001, p2-4=0,14
Примечание:						
¹ применялся одновыборочный критерий Вилкоксона						
² применялся тест Краскела-Уоллиса с апостериорным тестом Данна с коррекцией Бенджамини-Крюгера-Йекутили: p1-2– носительство <i>Chlamydia trachomatis</i> (ВИЗ и без ВИЗ), p3-4 – острая форма (ВИЗ и без ВИЗ), p1-3 – роженицы без ВИЗ (носительство <i>Chlamydia trachomatis</i> и острая форма), p2-4 – роженицы с ВИЗ (носительство <i>Chlamydia trachomatis</i> и острая форма)						

Уровень ЛФ в околоплодных водах был выше при острой форме ХИ и составлял 5,2 (4,0-7,2) мг/л против 3,9 (3,0-5,7) мг/л при носительстве *Chlamydia trachomatis* ($p=0,002$). Выявлено, что при рождении детей с ВИЗ женщинами с ХИ, как острой формы так, и носительстве *Chlamydia trachomatis* концентрации ЛФ ниже контрольных значений ($p < 0,001$ в каждой группе), и ниже показателей групп беременных с ХИ и рождении здоровых детей, при острой инфекции 3,8 (2,8-5,5) мг/л, против 6,4 (4,8-8,2) $p < 0,001$, при носительстве *Chlamydia trachomatis* 3,8 (3,0-4,2) мг/л, против 6,4 (4,8-8,2) мг/л $p < 0,001$). При этом показатели контрольной группы были аналогичны показателям инфицированных женщин и рождении здоровых детей ($p=0,08$).

Для выявления конкретного диапазона значений, ассоциированных с развитием ВИЗ, применялся ROC-анализ с расчетом индекса Юдена (J).

У женщин с носительством *Chlamydia trachomatis* с развитием ВИЗ ассоциированы в околоплодных водах: уровень АЛБ $\geq 6,0$ г/л ($J=0,56$) и уровень α 2-МГ $\geq 15,0$ мг/л ($J=0,50$). У женщин с острой ХИ с развитием ВИЗ плода и

новорожденного в околоплодных водах: уровень АЛБ $\geq 2,6$ г/л ($J=0,64$) и уровень ЛФ $< 4,0$ мг/л ($J=0,52$).

Проведенный ранее анализ иммунологических и клинических предикторов развития ВИЗ плода и новорожденного показал, что острая форма и носительство *Chlamydia trachomatis* характеризуются различными факторами риска, что может объясняться различным механизмом инфицирования плода в зависимости от формы заболевания. Вследствие этого некорректно рассматривать две формы заболевания (острая/носительство) в одной прогнозной модели, поэтому было принято решение и построено две отдельных модели: одна для прогноза риска развития ВИЗ плода и новорожденного для женщин с острым течением ХИ, а вторая с носительством *Chlamydia trachomatis*.

Одномерный анализ, проведенный ранее (в предыдущих главах) выявил ряд предикторов, но он не учитывает возможный эффект от взаимодействия отдельных показателей, для этого необходимо использовать многомерные методы. В качестве такого метода использовался алгоритм Boruta, который является одним из самых мощных и точных методов. Всего было рассмотрено более 42 возможных переменных-кандидатов в прогнозирующую модель, но в итоге наилучшее качество прогноза обеспечивается 6 переменными у женщин с острой ХИ и 4 переменными при прогнозе ВИЗ у женщин с носительством *Chlamydia trachomatis*. В качестве входных переменных в модели прогноза ВИЗ у женщин с острой ХИ включены: анемия 1 ст, фоновые заболевания шейки матки, третья и более беременность, возраст, АЛБ в ОВ, $\alpha 2$ -МГ в околоплодных водах. В модель прогноза ВИЗ у беременных с носительством возбудителя ХИ были отобраны следующие факторы: ожирение, обвитие пуповиной по данным УЗИ, ЛФ в крови, $\alpha 2$ -МГ в околоплодных водах. Для применения разработанных моделей на практике на их основе были разработаны скрининговые шкалы.

В качестве метода моделирования выбрана логистическая регрессия – метод принудительного включения.

На основе рассчитанных коэффициентов уравнения линейной регрессии были рассчитаны скрининговые баллы: коэффициент округлялся до ближайшего числа кратного 5 или 10, для количественных переменных в соответствии с правилами округления (до 0 мене 0,4 и до 1 более 0,4) были рассчитаны диапазоны значений, медианной число в которых соответствует баллу кратному 5 или 10.

Для определения пороговой суммы баллов (суммы скрининговых баллов для каждой женщины, после которой риск развития ВИЗ плода считается высоким) в ходе ROC-анализа рассчитывался коэффициент J-Юдена. Для женщин с носительством *Chlamydia trachomatis* это точка 55 баллов ($J=0,825$), для женщин с острой ХИ– 150 баллов ($J=0,85$). Таким образом, были разработаны: «Скрининговая шкала для прогноза ВИЗ плода у женщин с острой ХИ» и «Скрининговая шкала для прогноза ВИЗ плода у беременных с носительством *Chlamydia trachomatis*» (таблица 4, 5).

Таблица 4 – Скрининговая шкала для прогноза ВИЗ плода у женщин с острой ХИ

Фактор / Уровни фактора	Баллы
<i>Анемия</i>	
Нет	0
Да	+ 20 баллов
<i>Фоновые заболевания шейки матки</i>	
Нет	0
Да	+ 20 баллов
<i>Беременность</i>	
Первая	0
Вторая	0
Третья и более	+ 20 баллов
<i>Возраст, полных лет</i>	
Менее 24 лет	+ 20 баллов
От 25 до 34 лет	+ 30 баллов
Старше 35 лет	+ 40 баллов
<i>МГ в околоплодных водах, мг/л</i>	
менее 2,2 мг/л	+ 60 баллов
От 2,3 до 2,7 мг/л	+ 70 баллов
От 2,8 до 3,2 мг/л	+ 90 баллов
От 3,3 до 3,7 мг/л	+100 баллов
От 3,8 до 4,2 мг/л	+120 баллов
Более 4,3 мг/л	+130 баллов
<i>АЛБ в крови, г/л</i>	
менее 1,0 г/л	0
От 1,0 до 2,9 г/л	+ 10 баллов
от 3,0 до 4,9 г/л	+ 20 баллов
от 5,0 до 6,9 г/л	+ 30 баллов
от 7,0 до 8,9 г/л	+ 40 баллов
Более 9,0 г/л	+ 50 баллов
<i>Сумма баллов более 150 баллов – развитие ВИЗ</i>	

Таблица 5 – Скрининговая шкала для прогноза ВИЗ плода у беременных с носительством *Chlamydia trachomatis*

Фактор/ Уровни фактора	Баллы
<i>Ожирение</i>	
Нет	0
Да	+ 35 баллов
<i>Обвитие пуповины</i>	
Нет	0
Да	+ 35 баллов
<i>ЛФ в крови, мг/л</i>	
менее 1,5 мг/л	+ 10 баллов
от 1,5 до 2,4 мг/л	+ 20 баллов
от 2,5 до 3,4 мг/л	+ 30 баллов
от 3,5 до 4,4 мг/л	+ 40 баллов
от 4,5 до 5,4 мг/л	+ 50 баллов
от 5,5 до 6,4 мг/л	+ 60 баллов
от 6,5 до 7,4 мг/л	+ 70 баллов
от 7,5 до 8,4 мг/л	+ 80 баллов
8,5 мг/л и более	+ 90 баллов
<i>МГ в околоплодных водах, мг/л</i>	
менее 25 мг/л	0
от 25 до 74 мг/л	+ 10 баллов
от 75 до 124 мг/л	+ 20 баллов
от 125 до 174 мг/л	+ 30 баллов
175 мг/л и более	+ 40 баллов
<i>Сумма баллов более 55 баллов – развитие ВИЗ</i>	

Точность прогноза с помощью, разработанной скрининговой шкалы для женщин с острой ХИ составила 95,5% (64 из 67) на обучающем множестве и 87,5% (14 из 16) на тестовом. Чувствительность модели (доля правильно

спрогнозированных случаев развития ВИЗ) составила 100% (32 из 32) на обучающем множестве и 85,7% (6 из 7) на тестовом. Специфичность модели (доля правильно спрогнозированных случаев отсутствия ВИЗ плода) составила 91,4% (32 из 35) на обучающем и 88,8% (8 из 9) на тестовом.

Точность прогноза с помощью, разработанной скрининговой шкалы для женщин с носительством *Chlamydia trachomatis* составила 88,5% (31 из 35) на обучающем множестве и 85,7% (6 из 7) на тестовом. Чувствительность модели (доля правильно спрогнозированных случаев развития ВИЗ) составила 95% (19 из 20) на обучающем множестве и 100% (2 из 2) на тестовом. Специфичность модели (доля правильно спрогнозированных случаев отсутствия ВИЗ плода) составила 80% (12 из 15) на обучающем и 80% (4 из 5) на тестовом.

Высокая прогностическая эффективность шкалы прогноза ВИЗ при острой ХИ и носительстве *Chlamydia trachomatis* позволяет проводить обоснованный объем акушерской помощи с решением вопроса о месте родоразрешения. Особую актуальность представляет возможность антенатального прогнозирования инфекционного процесса плода, своевременным проведением антенатальной этиотропной терапии при риске ВИЗ, так как он определяет благоприятные перинатальные исходы. В случае прогнозирования ВИЗ плода и новорожденного показан перевод при наличии условий в акушерский стационар 3 уровня, где есть возможность лечения ребенка в условиях реанимационного отделения, либо вызов реанимационной бригады на место для сохранения жизни инфицированного младенца из группы риска по перинатальной смертности. Алгоритм тактики ведения беременной с хламидийной инфекцией изображен на рисунке 2.

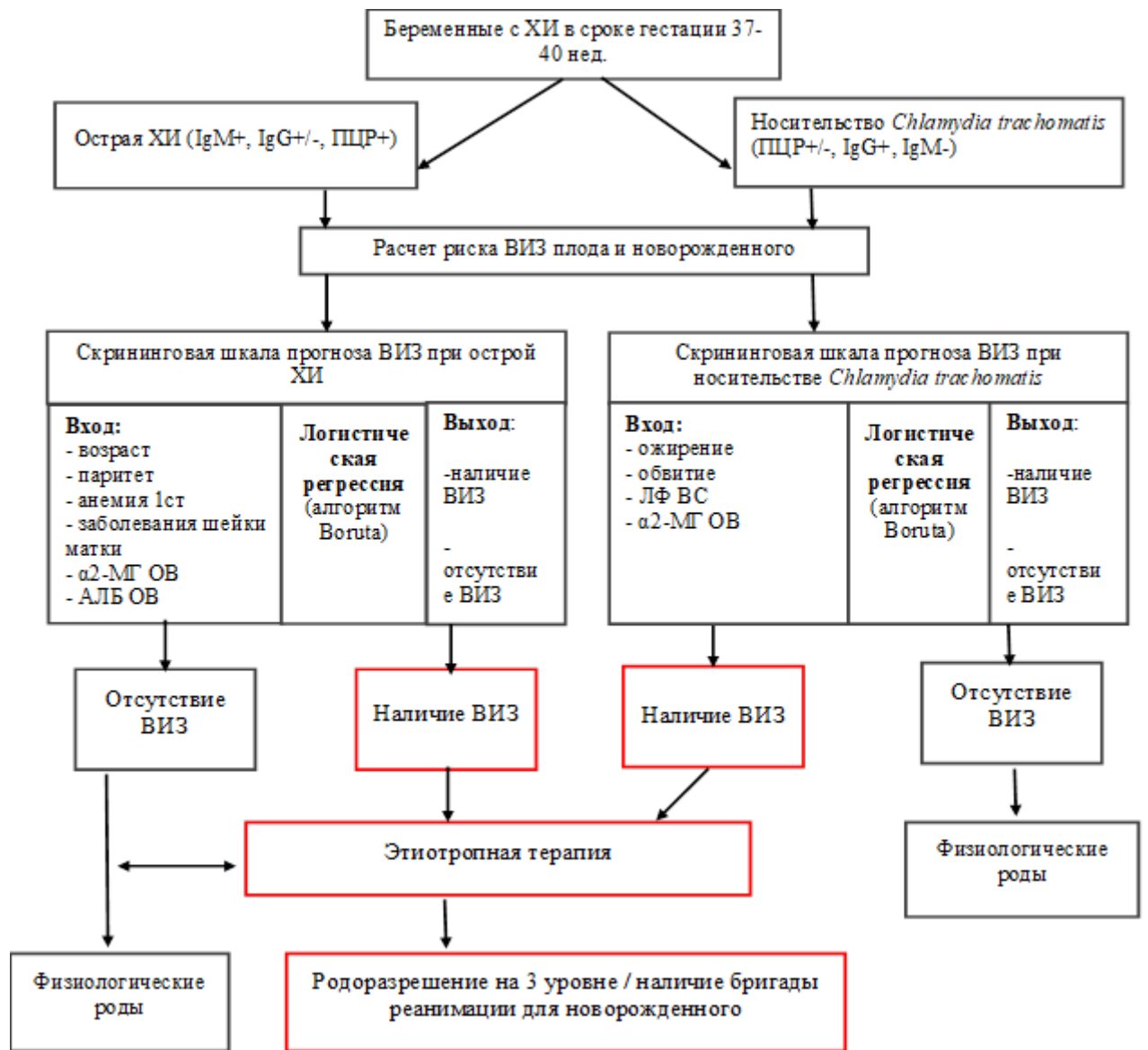


Рисунок 2 – Алгоритм ведения беременных с ХИ

ВЫВОДЫ

1. Клинические антенатальные факторы риска врожденных инфекционных заболеваний плода и новорожденного у беременных с хламидийной инфекцией значительно различны в зависимости от формы течения заболевания, при острой хламидийной инфекции – это возраст (31 год и старше), паритет беременной (3 беременность и более), наличие анемии 1 ст, фоновые заболевания шейки матки. Носительство *Chlamydia trachomatis* ассоциировано с ожирением у беременной, с признаками обвития пуповиной шеи плода по данным УЗИ.

2. В сыворотке крови беременных с хламидийной инфекцией уровень лактоферрина $\geq 4,0$ мг/л указывает на риск развития врожденных инфекционных заболеваний у плода и новорожденного. Дополнительными

факторами риска при острой форме хламидийной инфекции будут концентрация $\alpha 1$ -антитрипсина $\geq 3,4$ г/л и $\alpha 2$ -макроглобулина $\geq 2,8$ г/л.

3. В околоплодных водах повышенное содержание альбумина $\geq 2,6$ г/л и сниженная концентрация лактоферрина < 4 мг/л при острой форме хламидийной инфекции, а так же повышенный уровень альбумина ≥ 6 г/л и $\alpha 2$ -макроглобулина $\geq 15,0$ мг/л при носительстве *Chlamydia trachomatis* указывают на риск врожденных инфекционных заболеваний плода и новорожденного.

4. Скрининговые шкалы прогноза при хламидийной инфекции обеспечивают высокую точность, до 95%, в оценке риска врожденных инфекционных заболеваний плода и новорожденного.

5. Созданный алгоритм тактики ведения беременности при хламидийной инфекции с учетом данных скрининговых шкал прогноза врожденных инфекционных заболеваний плода и новорожденного позволяет принять решение о персонифицированном подходе к необходимости этиотропной терапии и месте родоразрешения.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. При наличии любой формы ХИ у беременной рекомендовано рассчитывать вероятность рождения новорожденного с врожденными инфекционными заболеваниями с помощью скрининговых шкал: «Скрининговая шкала прогноза развития ВИЗ плода у женщин с острой хламидийной инфекцией». «Скрининговая шкала прогноза развития ВИЗ плода у женщин с носительством *Chlamydia trachomatis*».

2. При определении высокого риска врожденных инфекционных заболеваний плода и новорожденного по данным скрининговой шкалы прогноза с учетом формы хламидийной инфекции рекомендовать этиотропную антибактериальную терапию беременной женщине, с родоразрешением в акушерском стационаре 3 уровня и/или при наличии бригады реанимации для новорожденного с целью немедленного оказания медицинской помощи с применением лекарственной терапии младенцу.

3. При отсутствии ВИЗ плода и новорожденного по результатам скрининговой шкалы прогноза с учетом формы хламидийной инфекции рекомендовано родоразрешение (физиологические роды) в акушерском стационаре по месту жительства.

ПЕРСПЕКТИВЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Дальнейшее изучение проблемы прогнозирования ВИЗ на примере персистирующей ХИ позволит определять риск инфекции плода и новорожденного при других персистирующих инфекциях, снижая перинатальную патологию новорожденных, обусловленную инфицированием плода, раннюю неонатальную смертность.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Маркеры проницаемости и функционального состояния плацентарного барьера при беременности, осложненной хламидийной инфекцией / Л.В. Ренге, В.Н. Зорина, **В.С. Гребнева**, Е.Ю. Григорьева, А.Е. Власенко // Акушерство и гинекология. – 2022. – №6. – С. 148–154. - DOI 10.18565/aig.2022.6.59-66. – EDN UFJBOR. (**К 1, Scopus, № 228 перечень ВАК от 09.12.2024 с 01.02.2022, 3.1.4. Акушерство и гинекология (медицинские науки)**)
2. Хламидийная инфекция у беременных: возможности оценки состояния плода и новорожденного с использованием некоторых острофазовых показателей крови и методов логистической регрессии / **В.С. Гребнева**, Л.В. Ренге, В.Н. Зорина, Е.Ю. Григорьева, А.Е. Власенко // Мать и дитя в Кузбассе. – 2022. – № 3 (90). – С. 54 – 61. - DOI 10.24412/2686-7338-2022-3-54-61. – EDN VDUEWL. (**К 2, № 1663 перечень ВАК от 09.12.2024 с 01.02.2022, 3.1.4. Акушерство и гинекология (медицинские науки)**)
3. Оценка лактоферрина в диагностике врожденных инфекционных заболеваний новорожденных от матерей с острой хламидийной инфекцией / **В.С. Гребнева**, Л.В. Ренге, Е.Ю. Григорьева, А.Е. Власенко // Бюллетень медицинской науки. – 2023. – №2. – С. 24 – 34. - DOI 10.31684/25418475-2023-2-24. – EDN TGNHBX. (**К 3, № 344 перечень ВАК от 09.12.2024 с 25.05.2022, 3.1.4. Акушерство и гинекология (медицинские науки)**)
4. Анализ содержания белков и провосполительных цитокинов в сыворотке крови беременных с хламидийной инфекцией / Л.В. Ренге, В.Н. Зорина, **В.С. Гребнева**, Е.Ю. Григорьева, А.Е. Власенко, С.В. Шрамко // Российский вестник акушера–гинеколога. – 2023. – №6 (23). – С. 5–11. DOI 10.17116/rosakush2023230615. – EDN DBEOLF. (**К 1, Scopus, № 2420 перечень ВАК от 09.12.2024 с 01.02.2022, 3.1.4. Акушерство и гинекология (медицинские науки)**)

Патенты

5. Патент № 2787923 С1 Российская Федерация, МПК G01N 33/68, G01N 33/487, G01N 33/561. Способ прогнозирования врожденных инфекционных заболеваний хламидийной этиологии у новорожденного у беременных с острой хламидийной инфекцией : № 2022106312 : заявл. 09.03.2022 : опубл. 13.01.2023 / **В.С. Гребнева**, Л.В. Ренге, В.Н. Зорина, Е.Ю. Григорьева; заявитель Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования "Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования" Министерства здравоохранения Российской Федерации. – EDN YIPPCY.