

Статья поступила в редакцию 18.07.2022 г.

Гребнева В.С., Ренге Л.В., Зорина В.Н., Григорьева Е.Ю., Власенко А.Е.

Новокузнецкий государственный институт усовершенствования врачей – филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО
Минздрава России,
г. Новокузнецк, Россия,
ФГБУ «Научно-клинический центр токсикологии им. акад. С.Н. Голикова ФМБА»,
г. Санкт-Петербург, Россия

ХЛАМИДИЙНАЯ ИНФЕКЦИЯ У БЕРЕМЕННЫХ: ВОЗМОЖНОСТИ ОЦЕНКИ СОСТОЯНИЯ ПЛОДА И НОВОРОЖДЕННОГО С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ НЕКОТОРЫХ ОСТРОФАЗОВЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ КРОВИ И МЕТОДОВ ЛОГИСТИЧЕСКОЙ РЕГРЕССИИ

Целью нашего исследования является использование метода логистической регрессии для оценки уровня некоторых сывороточных острофазовых белков (альфа2-макроглобулина, альфа1-антитрипсина и лактоферрина), как факторов риска рождения ребенка с врожденным инфекционным заболеванием (ВИЗ) от беременных с хламидийной инфекцией в зависимости от стадии заболевания.

Материалы и методы. Исследована венозная кровь у 125 беременных женщин в сроке беременности 37-41 неделя с хламидийной инфекцией при различных вариантах ее течения. В первую группу вошли 83 женщины с острым течением хламидийной инфекции (ПЦР тест+, IgM+, IgG+/-); у 44 пациенток родились дети с врожденными инфекционными заболеваниями (ВИЗ), а у 39 – здоровые дети. Вторая группа – 42 беременные с носительством возбудителя *Chlamydia trachomatis* (ПЦР тест-, IgM-, IgG+), из них у 22 – новорожденные с ВИЗ и у 20 – здоровые дети. В сыворотке крови определялись сывороточные белки: альфа2-макроглобулин (а2-МГ) и альфа1-антитрипсин (а1-АТ) методом количественного ракетного иммуноэлектрофореза, а также уровень лактоферрина (ЛФ) методом твердофазного иммуноферментного анализа (ИФА).

Результаты. В сыворотке крови беременных с острой инфекцией и рождением детей с ВИЗ установлена повышенная концентрация альфа2-МГ, ЛФ, а1-АТ (а2-МГ $\geq 2,8$ г/л, а1-АТ $\geq 3,4$ г/л, ЛФ $\geq 4,0$ г/л) в сравнении с показателями белков у беременных той же группы, родивших здоровых детей. У беременных с носительством возбудителя *Chlamydia trachomatis*, родивших детей с ВИЗ была повышена концентрация только ЛФ (ЛФ $\geq 4,0$ мг/л), в сравнении с родившими здоровых.

Заключение. Определение а2-МГ, а1-АТ, ЛФ в сыворотке крови у беременных с наличием *Chlamydia trachomatis* и использование метода логистической регрессии позволило выявить высоко достоверные предикторы внутриутробной инфекции у плода и новорожденных.

Ключевые слова: врожденная инфекция; *Chlamydia trachomatis*; альфа2-макроглобулин; альфа1-антитрипсин; лактоферрин

Grebneva V.S., Renge L.V., Zorina V.N., Grigoryeva E.Y., Vlasenko A.E.

Novokuznetsk State Institute for Further Training of Physicians, Novokuznetsk, Russia
Golikov Research Clinical Center of Toxicology named after acad. S.N. Golikov, St. Petersburg, Russia

CHLAMYDIA INFECTION IN PREGNANT WOMEN: POSSIBILITIES OF FETAL AND NEONATAL ASSESSMENT USING SOME ACUTE-PHASE BLOOD PARAMETERS AND LOGISTIC REGRESSION METHODS

The purpose of the study – assessment of the level of some serum indicators of acute-phase proteins (alpha2-macroglobulin, alpha1-antitrypsin and lactoferrin) as risk factors for congenital infectious diseases (VIZ) of the fetus and newborn from pregnant women with chlamydia infection of various form.

Materials and methods. Venous blood was studied in 125 pregnant women at 37-41 weeks gestation with chlamydia infection with various variants of its course. The first group included 83 women with an acute course of chlamydia infection (PCR test+, IdM+, IgG+/-); 44 patients had children with congenital infectious diseases (VIZ), and 39 had healthy children. The second group consisted of 42 pregnant women with the carrier of the pathogen *Chlamydia trachomatis* (PCR test-, IdM-, IgG+), 22 of them had newborns with VIZ and 20 had healthy children. Serum proteins were determined in the blood serum: alpha2-macroglobulin (a2-MG) and alpha-1-antitrypsin (a1-AT) by quantitative rocket immunoelectrophoresis, as well as the level of lactoferrin (LF) by solid-phase enzyme immunoassay (ELISA).

Results. In the blood serum of pregnant women with acute infection and the birth of children with VIZ, an increased concen-

Информация для цитирования:



10.24412/2686-7338-2022-3-54-61



VDUEWL

Гребнева В.С., Ренге Л.В., Зорина В.Н., Григорьева Е.Ю., Власенко А.Е. Хламидийная инфекция у беременных: возможности оценки состояния плода и новорожденного с использованием некоторых острофазовых показателей крови и методов логистической регрессии // Мать и Дитя в Кузбассе. 2022. №3(90). С. 54-61.



tration of alpha2-MG, LF, a1-AT (a2-MG more than ≥ 2.8 g/l, a1-AT ≥ 3.4 g/l, LF ≥ 4.0 g/l) was found in comparison with the indicators of proteins in pregnant women of the same group who gave birth to healthy children. Pregnant women with the carrier of the pathogen *Chlamydia trachomatis*, who gave birth to children with a VISA, had an increased concentration of only LF (LF ≥ 4.0 mg/l), compared with those who gave birth to healthy ones.

Conclusion. The determination of a2-MG, a1-AT, LF in the blood serum of pregnant women with the presence of *Chlamydia trachomatis* and the use of the logistic regression method revealed highly reliable predictors of intrauterine infection in the fetus and newborns.

Key words: congenital infection; *Chlamydia trachomatis*; alpha2-macroglobulin; alpha1-antitrypsin; lactoferrin

Хламидийная инфекция является распространенным заболеванием периода новорожденности, отличающимся полиморфизмом клинических проявлений и отсутствием специфических симптомов [1]. Инфицирование происходит в 23-70 % случаев [2]. При этом более чем у 90 % инфицированных детей сразу после рождения отсутствуют симптомы заболевания [1, 3]. Своевременная и правильная постановка диагноза врожденных инфекционных заболеваний (ВИЗ) плода позволяет определить необходимые лечебно-тактические мероприятия до момента рождения ребенка. Однако четких критериев пренатального прогнозирования врожденных инфекций для оптимальной тактики ведения беременности и срока родоразрешения в настоящее время не существует. Это обусловлено рядом причин: полиэтиологичностью, трудностями антенатальной диагностики, многофакторным (специфическим и неспецифическим) воздействием инфекционного агента на плод, отсутствием четких корреляций тяжести инфекционно-воспалительного заболевания матери и степени поражения плода [4].

Определение сывороточных концентраций острофазовых белков в диагностике и прогнозе течения воспалительных процессов использовалось при многих осложнениях беременности [5].

Альфа2-макроглобулин и альфа1-антитрипсин относятся к группе острофазовых белков, основными свойствами которых является ингибирование протеиназ. Однако данные белки существенно различаются по структуре, скорости утилизации, механизмам взаимодействия с протеиназами.

Альфа2-макроглобулин (альфа2-МГ) — полифункционален. Данный белок не только ингибирует ферменты-гидролазы бактерий, но и транспортирует цитокины и другие биологически активные вещества [6], а также оказывает влияние на синтез негативных и позитивных реактантов острой фазы воспаления (альбумина, трансферрина, С-реактивного протеина, ЛФ, фибриногена, орозомукоида и т.д.) и провоспалительных цитокинов (IL-1 β , TNF- α , IL-8), направленных на развитие воспалительного ответа и нейтрализацию инфекции [7].

Альфа1-антитрипсин (альфа1-АТ) обладает не только противовоспалительными свойствами, но и способствует восстановлению тканей [8]. Установлено, что его противовоспалительные свойства связаны не только со способностью ингибировать эластазы, но и с другими независимыми механизмами [9]. Данные белки относятся к металлопротеинам и играют существенную роль не только в первичной защите организма беременной и плода от внедрения возбудителей, но и в развитии

воспаления при распространении инфекции, если первичная защита была неэффективна.

Лактоферрин (ЛФ) — острофазовый белок, обладающий мощным антибактериальным и противовирусным потенциалом [10]. Белок синтезируется эпителием, а также экскретируется из нейтрофилов [11]. Лактоферрин блокирует жизнедеятельность бактерий путем связывания железа в их микроокружении [12], а также связывается с липополисахаридами (ЛПС) бактерий, препятствуя проникновению эндотоксинов в клетку [13].

Все вышеизложенное позволяет заключить, что проблема прогнозирования врожденных инфекционных заболеваний плода и новорожденного у беременных с хламидийной инфекцией, которая может быть осуществлена на антенатальном этапе для своевременного принятия решения о необходимости лечебных мероприятий, методе и сроке родоразрешения, по-прежнему актуальна, а использование в ней вышеописанных белков обосновано.

Таким образом, **целью нашего исследования** явилось использование метода логистической регрессии для оценки уровня некоторых сывороточных острофазовых белков (альфа2-макроглобулина, альфа1-антитрипсина и лактоферрина), как факторов риска рождения ребенка с врожденным инфекционным заболеванием от беременных с хламидийной инфекцией в зависимости от стадии заболевания.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследование проводилось на базе КРД ГБУЗ КО НПЦ города Новокузнецк. В исследовании участвовали 125 беременных в сроке беременности 37 недель и более, разделенные на 2 группы: первая, основная группа — 83 беременных, имели лабораторные признаки острой хламидийной инфекции (ПЦР+, IgM и IgG антитела к *Chlamydia trachomatis*). Беременным в данной группе антибактериальная терапия в условиях женской консультации не проводилась. Из них, у 39 беременных (подгруппа 1А) родились дети с врожденным инфекционным заболеванием. У 44 беременных (подгруппа 1Б) с острой инфекцией родились здоровые дети.

Вторую группу составили 42 беременные с носительством возбудителя *Chlamydia trachomatis* при наличии антител класса G и отрицательном ПЦР, без клинических проявлений заболевания в течение беременности, из них у 22 беременных родились дети с признаками врожденного инфекционного заболевания, они выделены в подгруппу 2А, а у 20 — здоровые дети — подгруппа 2Б.

Исследование соответствовало этическим стандартам, разработанным в соответствии с Хельсинкской декларацией ВМА. У всех женщин, участвовавших в исследовании, было получено информированное согласие.

Из исследования исключались женщины, имевшие онкологические, аутоиммунные, хронические и острые воспалительные заболевания органов малого таза другой этиологии, а также онкопролиферацию в анамнезе, острые воспалительные заболевания на момент обследования, декомпенсированную сердечно-сосудистую, дыхательную, печеночную либо почечную недостаточность, беременность с АВО- и резус-изосенсибилизацией или ВИЧ.

Содержание лактоферрина в сыворотке венозной крови определялось методом твердофазного иммуноферментного анализа (ИФА), уровни альфа2-МГ и альфа1-АТ методом количественного ракетного иммуоэлектрофореза с использованием моноспецифических антисывороток против данных белков. Сбор крови беременных осуществлялся при поступлении в родильный дом. Полученная сыворотка замораживалась и в дальнейшем проводилось одновременное выполнение анализов в одних условиях.

Статистические методы. Проверка нормальности распределения (применялся критерий Шапиро-Уилкса) выявила статистически значимые отклонения от нормального закона распределения для всех рассматриваемых признаков. Описательная статистика количественных признаков представлена медианой и интерквартильным размахом — Med (Q1-Q3). Сравнение 4 групп между собой проводилось с помощью критерия Краскела-Уоллиса, апостериорные сравнения проводились критерием Данна. Коррекция на множественные сравнения осуществлялась в рамках контроля FDR (доля ложных отклонений гипотез) с помощью алгоритма Бенджамини-Крюгера-Йекутили (Benjamini, Kriegerand Yekutieli correction).

Сравнение двух групп по качественным номинальным показателям проводили в ходе анализа таблиц сопряженности критерием χ^2 Пирсона. Для слабонасыщенных таблиц (имелись ячейки со значениями ≤ 5) оценку статистической значимости проводили с помощью точного критерия Фишера. В качестве показателя величины эффекта рассчитывали относительные шансы ОШ с 95% доверительным интервалом.

Многофакторный анализ проводился с помощью бинарной логистической регрессии. Для женщин с носительством инфекции поправка проводилась на возраст, родовое отхождение вод, уровень лейкоцитарного индекса интоксикации (ЛИИ) выше 1,5, для женщин с острой инфекцией — на возраст, родовое отхождение вод и уровень АЛТ.

Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$. Статистическая обработка данных производилась с использованием пакета прикладных программ GraphPadPrism 9 (GraphPad Software, Inc.).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Социально-демографические и клинические факторы, а также показатели, относящиеся непосредственно к родам, в каждой из групп исследования приведены в таблице.

Анализ показал, что группы исследования были сопоставимы по большинству рассматриваемых показателей. Различия были выявлены только по частоте встречаемости родового излития вод, уровню ЛИИ, АЛТ и общего белка. В группе женщин с носительством хламидийной инфекции, родивших детей с ВИЗ, родовое отхождение вод встречалось чаще, чем во всех остальных группах ($p = 0,009$). Показатель ЛИИ различался статистически значимо в зависимости от наличия/отсутствия ВИЗ в группе женщин с носительством хламидий, а именно, был выше у женщин, родивших детей с ВИЗ ($p = 0,03$). Уровень АЛТ был наиболее высоким в группе женщин с острой хламидийной инфекцией, родивших детей с ВИЗ, в данной группе показатель был выше как по сравнению с женщинами с острой инфекцией, родившими детей без ВИЗ ($p = 0,047$), так и по сравнению с женщинами с носительством хламидий, родившими детей с ВИЗ ($p = 0,002$). Уровень общего белка различался только в зависимости от фазы течения инфекции (носительство/острая), в зависимости от наличия/отсутствия ВИЗ различий выявлено не было.

Анализ показателей сывороточных белков выявил статистически значимые различия между группами исследования по уровню альфа2-МГ ($p < 0,001$), альфа1-АТ ($p < 0,001$) и ЛФ ($p < 0,001$). Уровень ингибитора протеиназ — альфа2-МГ у женщин с острой формой хламидийной инфекции и наличием у младенцев ВИЗ был 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 ($p < 0,001$), а также он был выше, чем в группе женщин с ВИЗ при носительстве — 3,3 (2,9-3,6 — здоровые) г/л против 2,4 (1,9-3,0 — ВИЗ) г/л ($p < 0,001$) (рис. 1).

Таким образом, у женщин с острой формой хламидийной инфекции и наличием у младенцев ВИЗ уровень МГ был максимально высоким: 3,3 (2,9-3,6) г/л, а у женщин носительниц антител к *Chlamydia trachomatis* и родивших детей с ВИЗ — максимально низким — 2,4 (1,9-3,0) г/л ($p < 0,001$).

В группе пациенток с острой формой хламидийной инфекции также были выявлены различия уровня альфа1-АТ в зависимости от наличия/отсутствия ВИЗ у новорожденных (рис. 2).

У женщин с острой инфекцией и наличием ВИЗ у детей уровень АТ был статистически значимо выше, 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 возбудителя хламидийной инфекции различия уровня АТ в зависимости от наличия/отсутствия ВИЗ у младенцев проявлялись не так выражено, и были статистически не значимы ($p = 0,08$). Между группами с носитель-

Таблица
Социально-демографическая и клиническая характеристика групп исследования
Table
Socio-demographic and clinical characteristics of study groups

Показатель	Носительство		Острая		p ¹
	Без ВИЗ, n = 20	с ВИЗ, n = 22	Без ВИЗ, n = 44	с ВИЗ, n = 39	
Возраст, лет	25 (24-30)	26 (22-31)	25 (24-32)	31 (24-33)	0,11
Состоит в браке, %	14 (70%)	18 (86%)	35 (83%)	28 (72%)	0,38
R -, %	3 (15%)	5 (23%)	4 (9%)	2 (5%)	0,18
ЗЩЖ, %	3 (15%)	0 (0%)	6 (14%)	6 (15%)	0,29
Анемия, %	2 (10%)	5 (23%)	3 (7%)	7 (18%)	0,25
Мочекаменная болезнь, %	1 (5%)	0 (0%)	5 (11%)	0 (0%)	0,07
Эрозия шейки матки, %	4 (20%)	6 (27%)	11 (25%)	16 (41%)	0,28
Киста яичника, %	1 (5%)	0 (0%)	2 (5%)	1 (3%)	0,74
ДИОВ, %	3 (15%)	6 (27%)	3 (7%)	2 (5%)	0,04
ХГЧ, %	2,3 (1,8-2,3)	2,1 (1,8-2,3)	2,1 (1,8-2,3)	2,1 (1,8-2,3)	0,61
НВ, г/л	119 (112-127)	126 (117-133)	122 (114-130)	122 (115-129)	0,39
WBC, ×10 ⁹ /л	7,0 (6,6-7,7)	7,2 (6,6-8,0)	7,1 (6,5-7,8)	6,9 (6,6-8,1)	0,95
ЛИИ	1,2 (1,0-1,2)	1,4 (1,2-1,6)	1,2 (1,1-1,4)	1,2 (1,1-1,3)	0,049
АЛТ, Ед/л	12 (10-19)	13 (12-16)	16 (12-21)	21 (15-23)	0,03
Общий белок, г/л	69 (63-73)	68,5 (64-72)	66 (60-68)	64 (60-70)	0,04
Срок родов, недель	39 [39-40]	40 [39-40]	39 [39-40]	39 [38-39]	0,13
КС, %	5 (25%)	3 (14%)	9 (20%)	9 (23%)	0,80
Длительность БВП, мин	305 (35-460)	370 (130-500)	380 (70-445)	375 (295-630)	0,28

Примечание: количественные переменные представлены как медиана и интерквартильный размах – Med (Q1 - Q3), категориальные как число случаев и процент от группы – n (%); ЗЩЖ – заболевания щитовидной железы; ДИОВ – дородовое излитие околоплодных вод; ХГЧ – хорионический гонадотропин человека; НВ – гемоглобин; WBC – лейкоциты; ЛИИ – лейкоцитарный индекс интоксикации; АЛТ – аланинаминотрансфераза; КС – операция кесарево сечение; БВП – безводный период; p1 – для количественных переменных применялся критерий Краскела-Уоллиса, для качественных – критерий χ^2 .

Note: quantitative variables are presented as median and interquartile range – Med (Q1 - Q3), categorical as the number of cases and percentage of the group – n (%); ЗЩЖ – diseases of the thyroid gland; ДИОВ – prenatal rupture of amniotic fluid; ХГЧ – human chorionic gonadotropin; НВ – hemoglobin; WBC – leukocytes; ЛИИ – leukocyte index of intoxication; АЛТ – alanine aminotransferase; КС – operation caesarean section; БВП – anhydrous period; p1 – for quantitative variables, the Kruskal-Wallis test was used, for qualitative variables, the χ^2 test.

Рисунок 1
Уровень МГ (г/л) в крови у беременных женщин в зависимости от наличия/отсутствия ВИЗ. Приведены индивидуальные значения, минимум, максимум, медиана и интерквартильный размах
Figure 1
The level of MG (g / l) in the blood of pregnant women, depending on the presence/absence of VIZ. Individual values, minimum, maximum, median and interquartile range are given

Примечание: *** – p < 0,001 применялся апостериорный критерий Данна с коррекцией Бенджамини-Крюгера-Йекутили (Benjamini, Krieger and Yekutieli correction).
Note: *** – p < 0.001 Dunn's post hoc test with Benjamini, Krieger and Yekutieli correction was used.

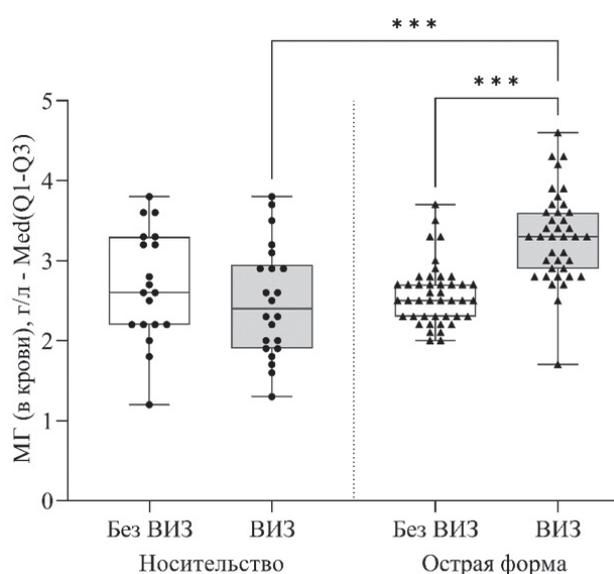


Рисунок 2

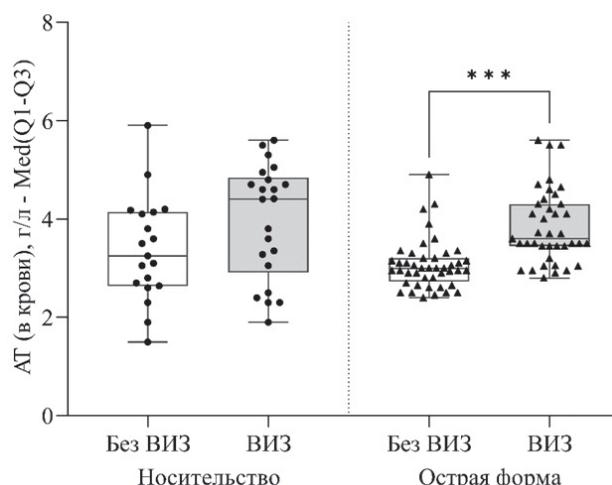
Уровень АТ (г/л) в крови у беременных женщин в зависимости от наличия/отсутствия ВИЗ. Приведены индивидуальные значения, минимум, максимум, медиана и интерквартильный размах

Figure 2

The level of antibodies (g/l) in the blood of pregnant women, depending on the presence/absence of VIZ. Individual values, minimum, maximum, median and interquartile range are given

Примечание: *** – $p < 0,001$ применялся апостериорный критерий Данна с коррекцией Бенджамини-Крюгера-Йекутили (Benjamini, Krieger and Yekutieli

Note: *** – $p < 0,001$ Dunn's post hoc test with Benjamini, Krieger and Yekutieli correction was used



ством возбудителя хламидийной инфекции и группой с острой хламидийной инфекцией с разделением групп по наличию/отсутствию ВИЗ различий уровня АТ выявлено не было.

Показатели ЛФ также зависели от наличия/отсутствия ВИЗ, как при носительстве, так и при остром течении инфекции: в обоих случаях уровень ЛФ в крови был выше у женщин, родивших детей с ВИЗ (рис. 3).

В группе женщин с носительством возбудителя инфекции, роды которых закончились рождением детей с ВИЗ, уровень ЛФ составил 4,7 (4,3-5,7) мг/л против 4,0 (2,4-5,0) мг/л у женщин, родивших здоровых детей ($p = 0,035$), а в группе женщин с острой инфекцией – 4,7 (3,9-6,7) мг/л против 3,2 (2,4-4,7) мг/л ($p < 0,001$).

Таким образом, с развитием ВИЗ у новорожденных от женщин с острой хламидийной инфекцией был ассоциирован повышенный уровень альфа2-МГ, альфа1-АТ и ЛФ в крови, а у женщин с носительством возбудителя хламидийной инфекции маркером ВИЗ является более высокий уровень ЛФ.

Для оценки силы взаимосвязи выявленных маркеров и вероятности развития ВИЗ были рассчитаны отношения шансов, которые показывают, во сколько раз увеличивается шанс развития ВИЗ при изменении анализируемого показателя на указанную единицу измерения. Был проведен как однофакторный анализ, так и многофакторный, с поправкой на возраст, факт родового отхождения вод, уровень ЛИИ выше 1,5 в случае носительства хламидийной инфекции и на возраст, факт родового отхождения вод и уровень АЛТ в случае острой фазы заболевания (рис. 4).

С поправкой на перечисленные факторы у женщин с носительством возбудителя хламидийной инфекции при увеличении уровня ЛФ на 1 мг/л шанс развития у детей ВИЗ увеличивался в 3,7 раза (ОШ = 3,7 [95% ДИ от 1,4 до 9,5]). У женщин с острой хламидийной инфекцией при повышении ЛФ на 1 мг/л шанс развития ВИЗ увеличивался в 2,0 раза (ОШ = 2,0 [95% ДИ от 1,2 до 3,2]), в

1,3 раза при повышении АТ на 0,1 мг/л (ОШ = 1,3 [95% ДИ от 1,08 до 1,5]) и в 1,5 раза при повышении МГ на 0,1 мг/л (ОШ = 1,5 [95% ДИ от 1,2 до 1,9]).

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Анализ клинических данных, представленных в таблице, не выявил их высоко значимой зависимости с состоянием плода и новорожденного. В то же время, анализ сывороточных концентраций исследуемых белков (альфа2-МГ, альфа1-АТ и ЛФ) у беременных с хламидийной инфекцией позволил выявить их статистическую значимость не только как предикторов врожденных инфекционных поражений плода и новорожденного, но и показать, что уровень данных белков может использоваться как дополнительный дифференциально-диагностический критерий стадийности инфицирования у беременной (острая/носительство).

Как показало наше исследование, у женщин с острой формой хламидийной инфекции и наличием у младенцев ВИЗ уровень альфа2-МГ был максимально высоким, а у женщин-носительниц антител к *Chlamydia trachomatis* и родивших детей с ВИЗ – максимально низким. Низкий уровень данного белка при хроническом течении хламидийной инфекции и рождении (более тяжелых) детей с ВИЗ можно объяснить расходом данного ингибитора протеиназ, а также подавлением его синтеза инфекционным патогеном. Нельзя исключать и врожденного дефекта синтеза белка, что способствует, в свою очередь, хронизации процесса и развитию тяжелых форм ВИЗ плода и новорожденного. Аналогичные результаты были получены ранее при ВУИ плода и новорожденного при преждевременных родах [14].

Показатели ЛФ и АТ (близко к достоверности при носительстве) были повышены при ВИЗ, независимо от стадии, что согласуется со свойствами и характеристиками данных белков, как положительных реактантов, концентрации которых повышают

Рисунок 3

Уровень ЛФ (мг/л) в крови у беременных женщин в зависимости от наличия/отсутствия ВИЗ. Приведены индивидуальные значения, минимум, максимум, медиана и интерквартильный размах

Figure 3

The level of LF (mg/l) in the blood of pregnant women, depending on the presence/absence of VIZ. Individual values, minimum, maximum, median and interquartile range are given

Примечание: * – $p < 0,05$, *** – $p < 0,001$ применялся апостериорный критерий Данна с коррекцией Бенджамини-Крюгера-Йекутили (Benjamini, Krieger and Yekutieli correction).

Note: * – $p < 0.05$, *** – $p < 0.001$ Dunn's post hoc test with Benjamini, Krieger and Yekutieli correction was used.

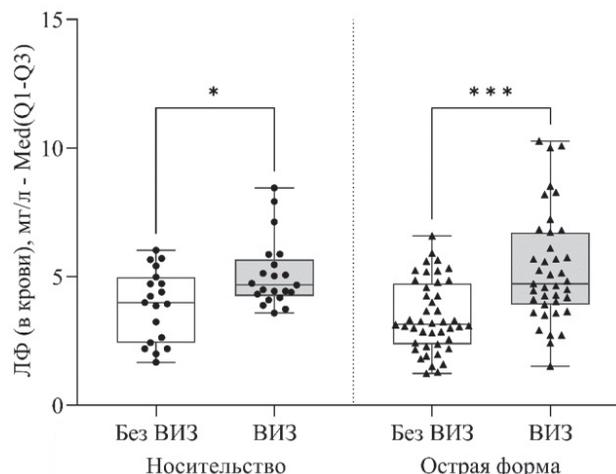
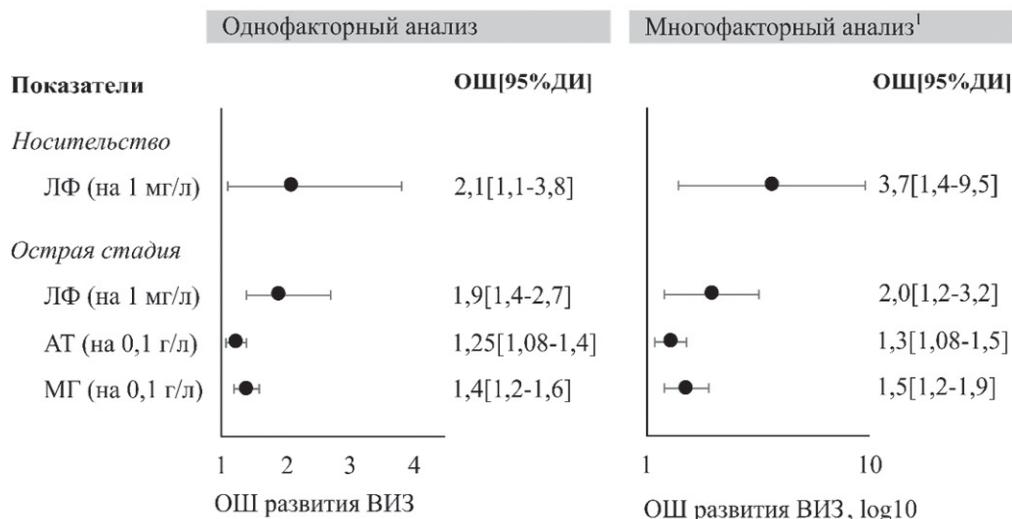


Рисунок 4

Отношения шансов и их 95% доверительный интервал развития ВИЗ плода у беременных с острым хламидиозом и носительством в зависимости от значений отдельных иммунологических показателей в сыворотке крови

Figure 4

Odds ratios and their 95% confidence interval for the development of fetal VID in pregnant women with acute chlamydia and carriage, depending on the values of individual immunological parameters in the blood serum



Примечание: 1 – применялась многофакторная логистическая регрессия, для женщин с носительством инфекции поправка проводилась на возраст, дородовое отхождение вод, уровень ЛИИ выше 1,5, для женщин с острой инфекцией на возраст, дородовое отхождение вод и уровень АЛТ.

Note: 1 – multivariate logistic regression was used, for women with an infection carrier, an adjustment was made for age, prenatal fluid flow, LII level above 1.5, for women with acute infection for age, prenatal fluid loss and ALT level.

ся при воспалении. Развитие воспалительной реакции независимо от стадии инфекционного хламидийного процесса способствует активному высвобождению депонированного в нейтрофилах острофазового белка – лактоферрина [11]. Альфа1-АТ обладает широким спектром защитных свойств и блокирует повреждающее действие протеиназ, уменьшая повреждающее воздействие при инфекционном процессе [9].

ВЫВОДЫ

Исследование показало, что ВИЗ плода и новорожденного у женщин с острым течением хламидийной инфекции ассоциировано с высокими значениями в крови беременных ЛФ – 4,7 (3,9-6,7) мг/л против 3,2 (2,4-4,7) мг/л у женщин, родивших детей без ВИЗ ($p < 0,001$); альфа1-АТ – 3,6 (3,5-4,3) г/л против 3,0 (2,7-3,2) г/л ($p < 0,001$)

и альфа2-МГ – 3,3 (2,9-3,6) г/л против 2,5 (2,3-2,7) г/л ($p < 0,001$). Повышенный уровень ЛФ был определён как маркёр развития ВИЗ плода и новорожденного у беременных женщин с носительством хламидийной инфекции – 4,7 (4,3-5,7) мг/л против 4,0 (2,4-5,0) мг/л ($p = 0,035$). Полученные данные могут быть использованы для прогнозирования врожденных инфекционных заболеваний плода и новорожденного, что может оптимизиро-

вать тактику ведения беременных с хламидийной инфекцией.

Информация о финансировании и конфликте интересов

Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES:

1. Zheptisbaev FA, Pushkareva KA, Gulamova DA, Ismailova GA, Raziyeva RKh, Yakusheva AO, et al. Chlamydial infection in newborns. *Vestnik KazNMU*. 2014; 1: 113-116. Russian (Жептисбаев Ф.А., Пушкарева К.А., Гуламова Д.А., Исмаилова Г.А., Разиева Р.Х., Якушева А.О., и др. Хламидийная инфекция у новорожденных //Вестник КазНМУ. 2014. № 1. С. 113-116.)
2. Kisina VI, Andreeva IV, Stetsyuk OU. Treatment of chlamydia infection in gynecology and obstetrics: a review of modern foreign and Russian recommendations. *Obstetrics and Gynecology*. 2012; 4-1: 91-98. Russian (Кисина В.И., Андреева И.В., Стецюк О.У. Лечение хламидийной инфекции в гинекологии и акушерстве: обзор современных зарубежных и российских рекомендаций //Акушерство и гинекология. 2012. № 4-1. С. 91-98.)
3. Tirskaia Yul, Belkova TN. Calculation of the clinical and economic efficiency of the modified algorithm of examination of pregnant women for intrauterine infections. *Russian Clinical Laboratory Diagnostics*. 2012; 9: 9. Russian (Тирская Ю.И., Белкова Т.Н. Расчет клинико-экономической эффективности модифицированного алгоритма обследования беременных на внутриутробные инфекции //Клиническая лабораторная диагностика. 2012. № 9. С. 9.)
4. Novikova ON, Ushakova GA. Modern approaches to the diagnosis of intrauterine infections. *Russian Bulletin of Obstetrician-Gynecologist*. 2016; 4: 36-43. Russian (Новикова О.Н., Ушакова Г.А. Современные подходы к диагностике внутриутробных инфекций //Российский вестник акушера-гинеколога. 2016. № 4. С. 36-43.)
5. Jarec Jul. Specific proteins: a practical guide for doctors: in 2 parts. Part II. Clinical and diagnostic significance of the determination of specific proteins. Gomel', 2015. 47 p. Russian (Ярец Ю.И. Специфические белки: практическое пособие для врачей: в 2 частях. Часть II. Клинико-диагностическое значение определения специфических белков. Гомель, 2015. 47 с.)
6. Zorin NA, Arkhipova SV, Zorina VN. Macroglobulin proteins in sepsis. *Clinical Medicine*. 2006; 1: 17-21. Russian (Зорин Н.А., Архипова С.В., Зорина В.Н. Белки семейства макроглобулинов при сепсисе //Клиническая медицина. 2006. № 1. С. 17-21.)
7. Zorina VN, Zorin NA. Protein components of innate immunity in protection from pathogenic invasion (literature review). *Journal of microbiology epidemiology immunobiology*. 2013; 3: 111-117. Russian (Зорина В.Н., Зорин Н.А. Белковые компоненты врожденного иммунитета в защите от патогенной инвазии //ЖМЭИ. 2013. № 3. С. 111-117.)
8. deSerres F, Blanco I. Role of alpha-1 antitrypsin in human health and disease. *J Intern Med*. 2014; 276(4): 311-315. doi: 10.1111/joim.12239
9. Jonigk D, Al-Omari M, Maegel L, Müller M, Izykowski N, Hong J, et al. Anti-inflammatory and immunomodulatory properties of α 1-antitrypsin without inhibition of elastase. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2013; 110(37): 15007-15012. doi: 10.1073/pnas.1309648110.
10. Renge LV, Bazhenova LG, Zorina VN, Zorina RM, Chirikova TS. Amniotic fluid immunoregulatory proteins in the mono- and mixed carriage of perinatal infection pathogens. *Russian Bulletin of Obstetrician-Gynecologist*. 2015; 15(6): 17-23. Russian (Ренге Л.В., Баженова Л.Г., Зорина В.Н., Зорина Р.М., Чирикова Т.С. Иммунорегуляторные белки в околоплодных водах при моно- и микстносительстве возбудителей перинатально значимых инфекций //Российский вестник акушера-гинеколога. 2015. Т. 15, № 6. С. 17-23.)
11. Iksanova AM, Arzumanyan VG, Konanykhina SY, Samoylikov PV. Antimicrobial peptides and proteins in human biological fluids. *MIR Journal*. 2022; 9(1): 37-55. Russian (Иксанова А.М., Арзуманян В.Г., Конаныхина С.Ю., Самойликов П.В. Антимикробные пептиды и белки в биожидкостях человека //Microbiology Independent Research Journal. 2022. № 9(1). С. 37-55.) doi: 10.18527/2500-2236-2022-9-1-37-55
12. Berlutti F, Pantanella F, Natalizi T, Frioni A, Paesano R, Polimeni A, Valenti P. Antiviral properties of lactoferrin – a natural immunity molecule. *Molecules*. 2011; 16(8): 6992-7018. doi: 10.3390/molecules16086992
13. Legrand D, Elass E, Carpentier M, Mazurier J. Lactoferrin: a modulator of immune and inflammatory responses. *Cell Mol Life Sci*. 2005; 62(22): 2549-2559. doi: 10.1007/s00018-005-5370-2
14. Grigor'eva EJu, Renge LV, Zorina VN, Vlasenko AE. Dynamics of serum levels of acute phase proteins as a factor of prenatal prognosis of intrauterine infection of newborns during prolongation of pregnancy at 24-33 weeks with premature rupture of fetal membranes. *Russian Bulletin of Obstetrician-Gynecologist*. 2020; 3: 5-10. Russian (Григорьева Е.Ю., Ренге Л.В., Зорина В.Н., Власенко А.Е. Динамика сывороточных уровней острофазовых белков как фактора пренатального прогноза внутриутробной инфекции новорожденных при пролонгировании беременности на сроке 24-33 недели с преждевременным разрывом плодных оболочек //Российский вестник акушера-гинеколога. 2020. № 3. С. 5-10.)

КОРРЕСПОНДЕНЦИЮ АДРЕСОВАТЬ:

ГРЕБНЕВА Вероника Сергеевна

654005, г. Новокузнецк, пр. Строителей, д. 5, НГИУВ – филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России

Тел: 8 (3843) 45-48-73 E-mail: veronika071988@yandex.ru ORCID: 0000-0003-4546-0046

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ**INFORMATION ABOUT AUTHORS**

ГРЕБНЕВА Вероника Сергеевна, ассистент, кафедра акушерства и гинекологии, НГИУВ – филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, г. Новокузнецк, Россия.

E-mail: veronika071988@yandex.ru ORCID: 0000-0003-4546-0046

РЕНГЕ Людмила Владимировна, доктор мед. наук, доцент, зав. кафедрой акушерства и гинекологии, НГИУВ – филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, г. Новокузнецк, Россия.

E-mail: l.renge@mail.ru ORCID: 0000-0002-7237-9721

ЗОРИНА Вероника Николаевна, доктор биол. наук, ученый секретарь, ведущий науч. сотрудник лаборатории прикладной токсикологии и фармакологии отдела токсикологии, ФГБУ НКЦТ им. С.Н. Голикова ФМБА, г. Санкт-Петербург, Россия.

E-mail: v.n.zorina@hpb.spb.ru ORCID: 0000-0001-9183-7663

ГРИГОРЬЕВА Екатерина Юрьевна, канд. мед. наук, доцент кафедры акушерства и гинекологии, НГИУВ – филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, г. Новокузнецк, Россия.

E-mail: prutovykh@icloud.com ORCID: 0000-0002-8623-729X

ВЛАСЕНКО Анна Егоровна, канд. техн. наук, преподаватель кафедры медицинской кибернетики и информатики, НГИУВ – филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, г. Новокузнецк, Россия.

E-mail: vlasenkoanna@inbox.ru ORCID: 0000-0001-6454-4216

GREBNEVA Veronika Sergeevna, assistant, department of obstetrics and gynecology, Novokuznetsk State Institute for Further Training of Physicians, Novokuznetsk, Russia.

E-mail: veronika071988@yandex.ru ORCID: 0000-0003-4546-0046

RENGE Lyudmila Vladimirovna, doctor of medical sciences, docent, head of the department of obstetrics and gynecology, Novokuznetsk State Institute for Further Training of Physicians, Novokuznetsk, Russia. E-mail: l.renge@mail.ru ORCID: 0000-0002-7237-9721

ZORINA Veronika Nikolaevna, doctor of biological sciences, scientific secretary, leading researcher of the laboratory of applied toxicology and pharmacology of the department of toxicology, Golikov Research Clinical Center of Toxicology named after acad. S.N. Golikov, St. Petersburg, Russia.

E-mail: v.n.zorina@hpb.spb.ru ORCID: 0000-0001-9183-7663

GRIGORYEVA Ekaterina Yuryevna, candidate of medical sciences, docent of the department of obstetrics and gynecology, Novokuznetsk State Institute for Further Training of Physicians, Novokuznetsk, Russia.

E-mail: prutovykh@icloud.com ORCID: 0000-0002-8623-729X

VLASENKO Anna Egorovna, candidate of technical sciences, lecturer at the department of medical cybernetics and informatics, Novokuznetsk State Institute for Further Training of Physicians, Novokuznetsk, Russia.

E-mail: vlasenkoanna@inbox.ru ORCID: 0000-0001-6454-4216