

ОЦЕНКА ЛАКТОФЕРРИНА В ДИАГНОСТИКЕ ВРОЖДЕННЫХ ИНФЕКЦИОННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ НОВОРОЖДЕННЫХ ОТ МАТЕРЕЙ С ОСТРОЙ ХЛАМИДИЙНОЙ ИНФЕКЦИЕЙ

Новокузнецкий государственный институт усовершенствования врачей, филиал «Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования», г. Новокузнецк 654005, Кемеровская область, г. Новокузнецк, пр. Строителей, д. 5

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

Резюме

Цель исследования. Возможность использования лактоферрина (ЛФ) в крови и околоплодных водах беременных с острой хламидийной инфекцией в диагностике врожденных инфекционных заболеваний (ВИЗ) плода и новорожденного.

Материалы и методы. Исследована венозная кровь и околоплодные воды у 125 женщин в сроке беременности 37 – 41 неделя с хламидийной инфекцией при различных вариантах ее течения. В первую группу вошли 83 беременные с острым течением хламидийной инфекции (ПЦР тест +, IgM+, IgG+/-); из которых у 44 родились дети с врожденными инфекционными заболеваниями (ВИЗ), а у 39 – здоровые дети. Вторая группа (группа сравнения) – 42 беременные с носительством *Chlamydia trachomatis* (ПЦР тест -, IgM-, IgG+), из них у 22 – новорожденные с ВИЗ и у 20 – здоровые дети. Сравнения анализируемых показателей с медианой, измеренной у женщин без инфекционной нагрузки, родивших здоровых детей, данные оценки были получены из базы данных № 2020621918 «Клиническая характеристика беременных с учетом наличия и степени тяжести внутриутробной инфекции». Уровень ЛФ в сыворотке крови и околоплодных водах определялся методом твердофазного иммуноферментного анализа (ИФА). 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 по количественному признаку проводилось с помощью критерия Краскела-Уоллиса, апостериорные сравнения проводились критерием Данна. Сравнение показателя в каждой из групп с медианой, измеренной у здоровых женщин, проводилось одновыборочным критерием Вилкоксона.

Результаты. В сыворотке крови беременных с острой инфекцией, а также носительством *Chlamydia trachomatis* и рождением детей с ВИЗ, установлена повышенная концентрация ЛФ (ЛФ $\geq 4,0$ г/л-), в сравнении с показателями белков у беременных, родивших здоровых детей. Уровень ЛФ в околоплодных водах был статистически значимо ниже при острой форме хламидийной инфекции (ХИ) и рождении детей с ВИЗ.

Заключение. Определение ЛФ в сыворотке крови и околоплодных водах у беременных с ХИ позволило выявить пренатальный диагностический критерий врожденных инфекционных заболеваний плода и новорожденного.

Ключевые слова: врожденная инфекция, *Chlamydia trachomatis*, лактоферрин

LACTOFERRIN AS A DIAGNOSTIC MARKER FOR CONGENITAL INFECTIOUS DISEASES IN NEWBORNS OF MOTHERS WITH ACUTE CHLAMYDIA INFECTION

Novokuznetsk State Institute for Advanced Training of Physicians, a branch of the Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Novokuznetsk 654005, Kemerovo region, Novokuznetsk, Stroiteley Ave. 5

Grebneva V.S., Renge L.V., Grigorieva E.Yu., Vlasenko A.E.

Abstract

The purpose of the study: The possibility of using the determination of the level of lactoferrin (LF) in the blood and amniotic fluid of pregnant women with acute chlamydia infection in the diagnosis of congenital infectious diseases of the fetus and newborn.

Materials and methods. Venous blood and amniotic fluid were studied in 125 women at 37-41 weeks of gestation with chlamydia infection with various variants of its course. The first group included 83 pregnant women with acute chlamydia

infection (PCR test +, IdM+, IgG+/-); of which 44 had children with congenital infectious diseases and 39 had healthy children. The second group (comparison group) consisted of 42 pregnant women with *Chlamydia trachomatis* (PCR test, IdM, IgG+), of which 22 had newborns with VIZ and 20 had healthy children. Comparing the indicators analyzed with the median measured in women without infectious load who gave birth to healthy children, these estimates were obtained from the database No. 2020621918 «Clinical characteristics of pregnant women taking into account the presence and severity of intrauterine infection». The level of lactoferrin in the blood serum and amniotic fluid was determined by solid-phase enzyme immunoassay. Checking the normality of the distribution (the Shapiro-Wilkes criterion was applied) revealed statistically significant deviations from the normal distribution law for all features considered. The descriptive statistics of the quantitative characteristics are represented by the median and interquartile range – Med(Q1-Q3). The comparison of 4 groups among themselves on a quantitative basis was carried out using the Kraskel-Wallis criterion, and a posteriori comparisons were carried out using the Dunn criterion. Comparison of the indicator in each group with the median measured in healthy women was performed using a single-sample Wilcoxon criterion.

Results. In the blood serum of pregnant women with acute infection, as well as carriers of *Chlamydia trachomatis* and the birth of VIZ-positive children, an increased concentration of lactoferrin (LF <4.0 g/l-;) was found, compared to protein indicators in pregnant women who gave birth to healthy children. The level of LF in the amniotic fluid was statistically significantly lower in the acute form of chlamydia infection and in the birth of children with congenital infectious diseases.

Conclusion. Determination of lactoferrin levels in blood serum and amniotic fluid in pregnant women with CHI allowed us to identify a prenatal diagnostic criterion for congenital infectious diseases of the fetus and newborn.

Keywords: congenital infection, *Chlamydia trachomatis*, and lactoferrin.

Введение

Актуальность проблемы врожденной инфекции обусловлена не только существенными пери- и постнатальными потерями, но и тем, что у детей, перенесших тяжелые формы инфекции, очень часто развиваются серьезные нарушения здоровья – отдаленные последствия в виде психоневрологических, нейросенсорных и соматических нарушений, нередко приводящие к снижению качества жизни в целом, наиболее неблагоприятными из которых являются грубая задержка нервно-психического развития, детский церебральный паралич, эпилепсия. Значительная часть врожденных инфекций остается нераспознанной в раннем неонатальном периоде и при статистическом анализе учитывается как следствие осложнений родового акта, родовой травмы, внутриутробной асфиксии, синдрома респираторных расстройств и других патологических состояний [1,2]. При наличии высокой распространенности в популяции персистирующих медленных инфекций (в том числе ХИ) четких критериев пренатальной диагностики врожденных инфекций плода и новорожденного для определения оптимальной тактики ведения беременности, срока, места и метода родоразрешения не существует [3]. Хламидиоз является распространенным заболеванием, отличающимся полиморфизмом клинических проявлений и отсутствием специфических симптомов [4]. Инфицирование происходит в 23-70% случаев [5]. При этом более чем у 90% инфицированных детей сразу после рождения отсутствуют симптомы заболевания [5, 6].

По биологическим характеристикам хламидии («атипичные микроорганизмы») занимают промежуточное положение между вирусами и бактериями. *Chlamydia trachomatis* – мелкие грамотрицательные кокковидные бактерии, включающие 18 сероваров. Серотипы от D до K

вызывают урогенитальные заболевания, инфицирование новорожденных от матерей (конъюнктивит, пневмонию). Хламидии являются облигатными внутриклеточными паразитами с длительной персистенцией в организме, строение клеточной стенки соответствует бактериальной, что определяет чувствительность к антибиотикам, отличаются двухфазным циклом развития, состоящим из неинфекционной внутриклеточной и инфекционной внеклеточной стадий [2].

Своевременное определение инфекционной внеклеточной стадии заболевания дает возможность использовать ЛФ в крови женщины с этапа прегравидарной подготовки, диагностировать ВИЗ в антенатальном периоде, для проведения этиотропной терапии, правильной маршрутизации и быть готовым к рождению ребенка с наличием инфекционной патологии, минимизировать серьезные нарушения здоровья с раннего неонатального периода.

ЛФ - высокочувствительный, низковариабельный белок острой фазы воспаления, который может использоваться для диагностики ВИЗ плода и новорожденного при бессимптомном течении острой ХИ у беременной.

Основными биологическими функциями ЛФ являются связывание и транспорт ионов железа, а также антибактериальная, противовирусная, противогрибковая и анти-паразитарная активность, противоаллергическое и иммуномодулирующее действие [7, 8].

Противовирусная активность ЛФ исследована многими учеными, причем определено несколько механизмов этой активности, а именно моделирование системы антиоксидантов, формирование иммунного ответа, прямое взаимодействие с вирусом, а также адьювантный эффект [9]. Получены результаты, свидетельствующие о противовирусной активности

лактоферрина в отношении цитомегаловируса, вируса иммунодефицита человека, вируса гепатита С и В, вируса простого герпеса человека [10,11].

Бактерицидная активность ЛФ определяется связыванием этого белка с липополисахаридами мембраны грамотрицательных и грамположительных патогенных микроорганизмов, что приводит к снижению ее резистентности к лизоциму и другим антибактериальным факторам и в конечном итоге обеспечивает разрушение бактериальной мембраны клеток [7], помимо этого имеет способность блокировать жизнедеятельность бактерий путем связывания железа в их окружении [12, 13, 14]. При этом эффективных механизмов развития генетической устойчивости к ЛФ у большинства микроорганизмов не обнаружено [16, 8, 15]. Белок синтезируется эпителием, а также экскретируется из нейтрофилов [16, 20]. ЛФ, как известно, активно продуцируется молочными железами, является важнейшим компонентом секрета влагалища. Помимо проявления противомикробных, противогрибковых и противовирусных свойств, лактоферрин выступает также в качестве модулятора воспаления и биомаркера. Так, установлено, что его содержание в секрете влагалища значительно увеличивается в присутствии такой патогенной флоры, как *Neisseria gonorrhoeae*, *Chlamydia trachomatis*, and *Trichomonas vaginalis*, запуская иммунный ответ организма [17]. ЛФ способен супрессировать макрофаги, тормозить синтез антител В-лимфоцитами, а также тормозить действие С3-компонента комплемента с иммунными комплексами [18]. Наряду с этим ЛФ имеет свойства препятствовать проникновению в клетки человека микроорганизмов [19]. Лактоферрин играет ведущую роль в формировании иммунитета у новорожденных, что обеспечивает их защиту от большинства инфекций, способствует созреванию врожденного и формированию прижизненного иммунитета младенца. Кроме того, доказана позитивная роль лактоферрина в профилактике сепсиса и некротического колита у новорожденных при использовании его в качестве добавки к питанию [21, 22].

Имеются исследования, подтверждающие взаимосвязь между концентрацией ЛФ в плазме крови и показателями в амниотической жидкости при внутриматочной инфекции у беременных, а также генитальными воспалительными заболеваниями [23, 24].

Все вышеизложенное позволяет сделать заключение об актуальности использования ЛФ в качестве диагностического антенатального критерия ВИЗ новорожденных от матерей с острой/обострением хламидийной инфекцией, для своевременного принятия решения о необходимости лечебных мероприятий, месте, методе и сроке родоразрешения.

Цель нашего исследования: возможность использования ЛФ в крови и околоплодных водах беременных с острой хламидийной инфекцией в диагностике ВИЗ плода и новорожденного.

Материалы и методы

Исследование проводилось на базе ПЦ ГАУЗ «Новокузнецкой государственной клинической больницы №1 им. Г.П. Курбатова». В исследовании участвовали 125 беременных в сроке беременности 37 недель и более, согласно критериям включения, исключения и законченности коллекции биологических жидкостей, которые поделены на 2 группы.

В первую группу вошли 83 беременные с острым течением хламидийной инфекции (ПЦР+, IgM антитела к *Chlamydia trachomatis*). Антибактериальная терапия женщинам данной группы на амбулаторном этапе не проводилась. У 39 беременных, которые вошли в подгруппу 1А, родились дети с ВИЗ. Подгруппу 1В составили 44 беременные с острой инфекцией, роды которых закончились рождением здоровых детей [25, 26].

Во вторую группу вошли 42 беременные с носительством возбудителя хламидийной инфекции (ПЦР- IgG антитела к *Chlamydia trachomatis*), не имеющие клинических проявлений заболевания, из них выделена подгруппа 2А, которую составили 22 беременные, родившие детей с признаками ВИЗ, и подгруппу 2Б, в которую вошли 20 женщин, роды которых закончились рождением здоровых детей [25, 26].

Сравнения анализируемых показателей с медианой, измеренной у женщин без инфекционной нагрузки, родивших здоровых детей, данные оценки были получены из базы данных № 2020621918 «Клиническая характеристика беременных с учетом наличия и степени тяжести внутриутробной инфекции» [27].

Научная работа выполнена после одобрения локально-этическим комитетом НГИУВ - филиала ФГБОУ ДПО РМАНПО, все беременные, принимавшие участие в исследовании, дали информированное согласие.

Концентрация ЛФ в сыворотке крови и в амниотической жидкости определялась методом твердофазного иммуноферментного анализа (ИФА). При поступлении беременной в акушерский стационар производился забор крови. Образцы крови замораживались для последующего одновременного выполнения анализа [15].

Для проверки нормальности распределения количественных признаков применялся критерий Колмогорова-Смирнова. Описание количественных показателей с отличным от нормального осуществлялось с помощью медианы и нижнего и верхнего квартилей - Med(Q1-Q3) [26].

Для сравнения групп исследования между собой по количественным переменным применялся критерий Краскела-Уоллиса, попар-

ные сравнения проводились критерием Данна. Одновыборочный критерий Вилкоксона применялся для сравнения медианы показателя в каждой из групп с медианой, измеренной у здоровых женщин.

Для анализа номинальных данных применялся критерий χ^2 Пирсона, либо критерии Фишера (при наличии значений в таблице менее 5).

Коррекция на множественные сравнения осуществлялась в рамках контроля FDR (доля ложных отклонений гипотез) с помощью алгоритма Бенджамини-Крюгера-Йекутили (Benjamini, Krieger and Yekutieli correction) [25].

Для оценки прогностической значимости рассматриваемых переменных применялся метод анализа ROC-кривых и критерий Юдена. Приводится значение площади под ROC-кривой, 95% доверительный интервал (ДИ) и уровень статистической значимости.

Различия считали статистически значимыми при $p \leq 0,05$. Статистическая обработка данных производилась с использованием пакета прикладных программ GraphPad Prism 9 (GraphPad Software, Inc., San Diego, CA).

Результаты

У 44 женщин первой группы с диагностированной острой формой хламидиоза (ПЦР+, наличие антител IgM, IgG) родились новорожденные в удовлетворительном состоянии, со средней оценкой по шкале Апгар 9б, что позволило их отнести в группу здоровых младенцев. Большой научный интерес представляют беременные с острой хламидийной инфекцией, роды которых завершились рождением детей с ВИЗ. Средняя оценка по Апгар у новорожденных данной группы составила 7б. При оценке течения неонатального периода, клинических и лабораторных показателей новорожденных, у 9% детей была выявлена разлитая хламидийная инфекция, которая проявлялась дыхательной недостаточностью с последующим присоединением полиорганной недостаточности; у 28% - пневмония и респираторный дистресс-синдром 2 типа, у 15% - желтуха, в 21% был диагностирован конъюнктивит. Этиология всех нозологических форм была хламидийной [25,26].

Из второй группы с носительством *Chlamydia trachomatis* (ПЦР-, наличие IgG), в 19 случаях родились здоровые дети с оценкой по Апгар 9 баллов. Обращают на себя внимание младенцы у 22 женщин данной группы, средняя оценка по шкале Апгар составила 6б, что значительно ниже, чем в группе с острой формой ХИ. В раннем неонатальном периоде у детей этой группы была чаще диагностирована разлитая хламидийная инфекция, что составило 32%, пневмония и респираторный дистресс-синдром 2 типа встретились у 23% детей, конъюнктивит и желтуха соответственно 23% и 9% случаев [25, 26].

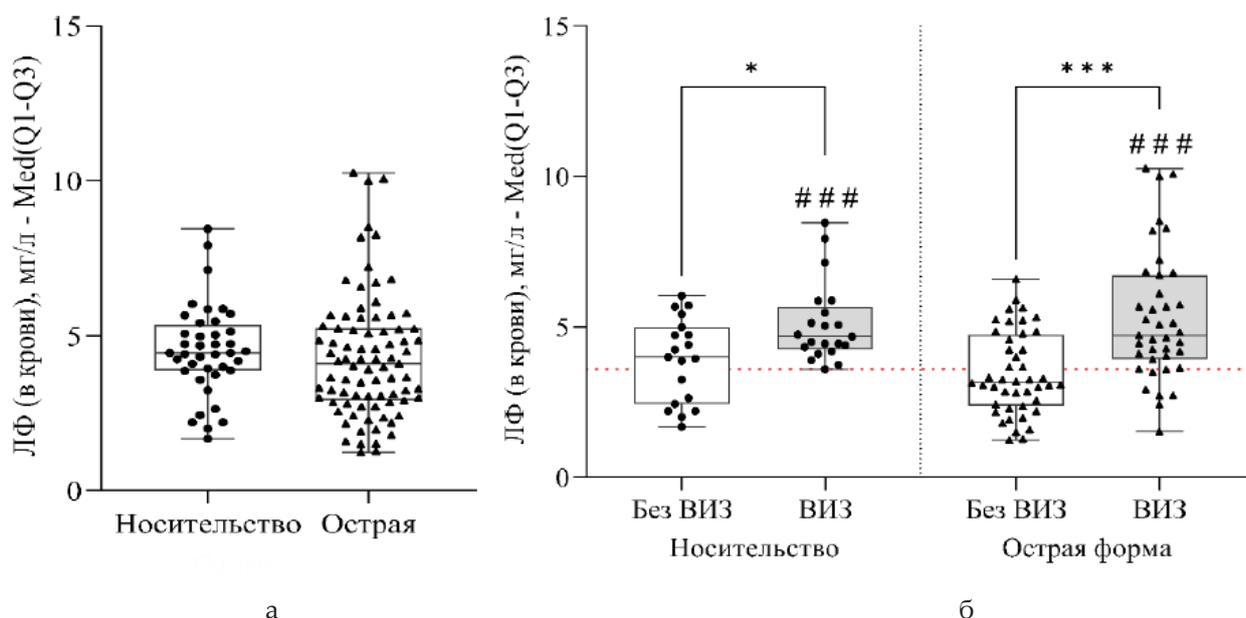
Нами проведен анализ морфологии плацент от матерей, инфицированных *Chlamydia trachomatis*, при котором выявлены при обоих вариантах течения патологического процесса и рождении детей с ВИЗ морфологические признаки инфекции I-III степени. В большинстве, а именно в 21 случае из 61, был выявлен серозный хориоамнионит (восходящая инфекция 1 ст.), что составило 35%, при исследовании 10 из 61 плацент диагностирован гнойный хориоамнионит (восходящая инфекция 2 ст.) – это составило 16%, в 4 случаях выявлен гнойный хориоамнионит, флебит, артериит сосудов пуповины, экссудативный фуникулит (восходящая инфекция 3 ст.) - 6%. При гистологическом исследовании последов у родильниц групп наблюдения, родивших здоровых детей, выявлены следующие изменения: чаще всего встречалась зрелая плацента, у 35 женщин из 64, что составило 55%, в 8 случаях обнаружена гиперплазия плаценты, вторичная хроническая плацентарная недостаточность, плацентарная гипертензия (облитерационная ангиопатия) - 13%, в 4 из 64 случаев зарегистрирована ХФПН, патологическая незрелость ворсин - вариант дифференцированных промежуточных ворсин хориона – 6%, серозный хориоамнионит встретился в 3 из 64 случаев - это составило 5%.

По данным нашего исследования, изучаемые группы по большинству показателей, таких как социальный статус, паритет, наличие соматической и акушерской патологии в анамнезе, течение настоящей беременности, были сопоставимы. В ходе анализа обнаружены различия только по проценту встречаемости дородового излития околоплодных вод, уровню ЛИИ, АЛТ, а также общего белка. Дородовое излитие околоплодных вод чаще встречалось в группе женщин с носительством возбудителя хламидийной инфекции, роды которых завершились рождением детей с ВИЗ, чем во всех остальных группах ($p=0,009$). В зависимости от наличия/отсутствия ВИЗ в группе беременных с носительством возбудителя инфекции статистически значимо различалась величина ЛИИ, то есть, была выше у женщин, родивших детей с ВИЗ ($p=0,03$). В группе женщин с острым течением хламидийной инфекции, родивших детей с ВИЗ, концентрация АЛТ была самой высокой, как по сравнению с женщинами с острым процессом, родивших детей без ВИЗ ($p=0,047$), так и по сравнению с женщинами с носительством возбудителя хламидийной инфекции, родивших детей с ВИЗ ($p=0,002$). При исследовании общего белка обнаружена зависимость только от течения инфекции (носительство/острая), от наличия/отсутствия ВИЗ статистически значимых различий выявлено не было. Определение сывороточных концентраций острофазного белка ЛФ показало, что уровень исследуемого белка в крови у женщин с носительством *Chlamydia trachomatis* и женщин с острой формой хламидиоза была со-

поставим (рис. 1а). Но были выявлены различия значений показателя в зависимости от наличия/отсутствия ВИЗ как при носительстве, так и в остром течении инфекции: в обоих случаях уровень ЛФ в крови был выше у женщин с ВИЗ (рис. 1б). Содержание ЛФ в группе беременных с носительством *Chlamydia trachomatis* при рождении детей с ВИЗ был больше на 18% по сравнению с группой беременных, роды которых закончились рождением здоровых детей, а в группе женщин с острым течением инфекции и рождении детей с ВИЗ концентрация ЛФ была значимо выше - на 46%, чем в группе без ВИЗ. И при острой форме ХИ, и при носительстве у женщин с развившимся ВИЗ новорожденных, медианна уровня ЛФ в крови была выше, чем у здоровых беременных ($p < 0,001$ в обоих случаях) [26].

Совершенно иная динамика концентрации ЛФ была установлена в околоплодных водах.

Содержание ЛФ в группе с носительством возбудителя ХИ было ниже на 25%, чем в группе с острой инфекцией (3,9(3,0-5,7) мг/л, против 5,2(4,0-7,2) мг/л, $p = 0,002$) (рис. 2а). При этом самый высокий уровень ЛФ в околоплодных водах был зарегистрирован у женщин с острой формой хламидийной инфекции без ВИЗ, он был статистически значимо выше, чем у женщин с острой формой инфекции с развившимся ВИЗ (6,4(4,8-8,2) мг/л против 3,8(2,8-5,5) мг/л, $p < 0,001$) и выше, чем у женщин без ВИЗ с носительством хламидий (6,4(4,8-8,2) мг/л против 3,8(3,0-4,2) мг/л, $p < 0,001$). Также исследование показало, что концентрация ЛФ в амниотической жидкости в группе с острым течением ХИ и рождении здоровых детей не отличалась от нормативов, однако в остальных группах исследования была статистически значимо ниже (рис. 2б).



Примечание: ** - $p < 0,01$, *** - $p < 0,001$ применялся апостериорный критерий Данна с коррекцией Бенджамини-Крюгера-Йекутили после омнибусного теста Краскела-Уоллиса, ### - $p < 0,001$ по сравнению с медианой у здоровых женщин, применялся одновыборочный критерий Вилкоксона. Приведены индивидуальные значения, минимум, максимум, медиана и интерквартильный размах, красной пунктирной линией обозначена медиана показателя у здоровых женщин (3,6 мг/л).

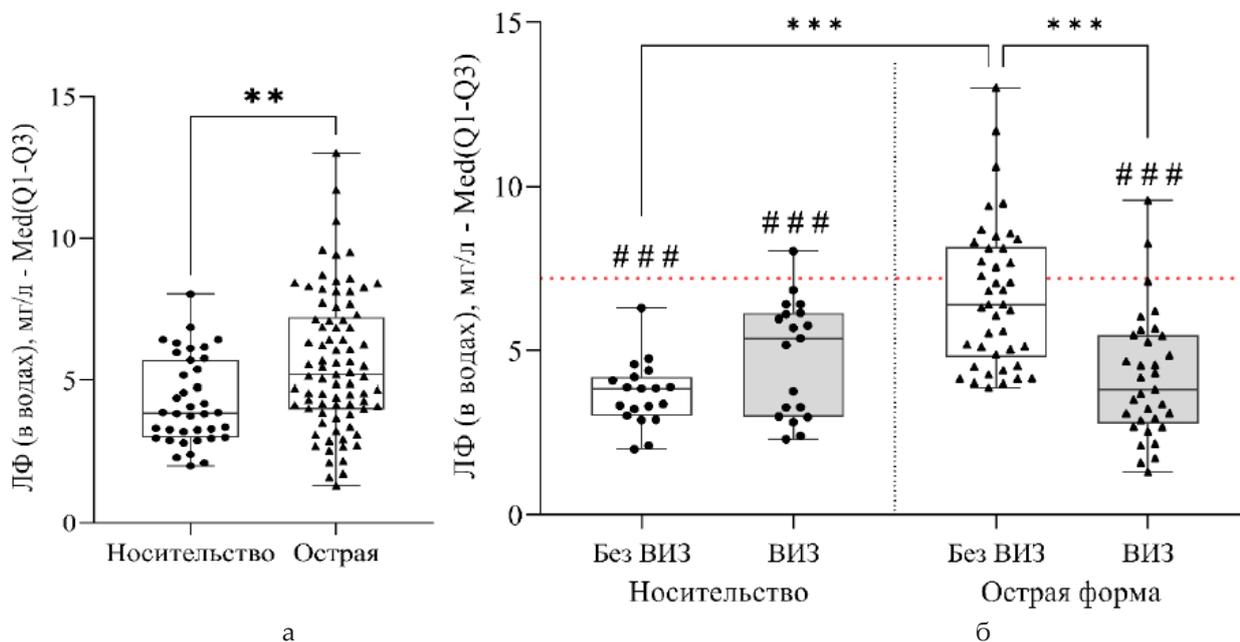
Рисунок 1. Уровень ЛФ (мг/л) в крови у беременных женщин в зависимости от (а) – формы инфекции (носительство/острая) и (б) – наличия/отсутствия ВИЗ для каждой формы.

Для выявления конкретного диапазона значений ЛФ, ассоциированных с развитием ВИЗ, применялся ROC-анализ с расчетом индекса Юдена (J), максимальное значение которого соответствует оптимальной точке разделения. Уровень ЛФ в сыворотке крови был определен как маркер ВИЗ при хламидиозе, независимо от формы инфекции (острая/носительство), в обоих случаях критический уровень ЛФ равен 4,0 мг/л – (AUC=0,76[95%ДИ от 0,66 до 0,86, $p < 0,001$, J=0,49 для острой формы и AUC=0,70[95%ДИ от 0,53 до 0,87, $p = 0,03$, J=0,39 для носительства)

(рис. 3а, б). В качестве диагностического критерия развития ВИЗ у женщин с острой формой хламидийной инфекции чувствительность и специфичность ЛФ ≥ 4 мг/л в сыворотке составляла 74% (29 из 39) и 66% (29 из 44) соответственно. Для женщин с носительством хламидий чувствительность ЛФ ≥ 4 мг/л в сыворотке крови была 86% (18 из 21), специфичность - 47% (9 из 19). Также было выявлено, что у женщин с острой хламидийной инфекцией с развитием ВИЗ ассоциирован пониженный уровень ЛФ в амниотической жидкости, в частности уровень

ЛФ <4,0 мг/л (AUC=0,81 [95% ДИ от 0,71 до 0,91, $p < 0,001$, $J=0,52$) (рис. 4). В качестве диагностического критерия развития ВИЗ у женщин с острой формой хламидийной инфекции чув-

ствительность и специфичность ЛФ <4,0 мг/л в околоплодных водах составляли 51% (18 из 35) и 95% (40 из 42) соответственно.



Примечание: ** - $p < 0,01$, *** - $p < 0,001$ применялся (а) - критерий Манна-Уитни, (б) - апостериорный критерий Данна с коррекцией Бенджамини-Крюгера-Йекутили после омнибусного теста Краскела-Уоллиса, ### - $p < 0,001$ по сравнению с медианой у здоровых женщин, применялся одновыборочный критерий Вилкоксона. Приведены индивидуальные значения, минимум, максимум, медиана и интерквартильный размах, красной пунктирной линией обозначена медиана показателя у здоровых женщин (7,2 мг/л)

Рисунок 2. Уровень ЛФ (мг/л) в околоплодных водах у беременных женщин в зависимости от (а) – формы инфекции (носительство/острая) и (б) – наличия/отсутствия ВИЗ для каждой формы.

Обсуждение

В ходе исследования установлены повышенные концентрации ЛФ в крови беременных женщин, родивших детей с ВИЗ. Можно предположить, что выброс лактоферрина в плазму крови обусловлен функциональной неполноценностью нейтрофилов и их дегрануляцией, как следствие стимуляции патогенным фактором неспецифической иммунной защиты беременной. При этом форма течения инфекционного хламидийного процесса не имеет значения.

Обнаруженное пониженное содержание ЛФ в околоплодных водах при наличии ВИЗ, как при остром течении, так и при носительстве возбудителя ХИ, по всей вероятности, могут являться следствием как активного расходования пула ЛФ при утилизации продуктов воспалительной реакции, так и дефектом синтеза данного белка, что в свою очередь способствует инвазии патогена к плоду. Установлено, что состояние иммунологической реактивности организма зависит от особенностей течения воспалительного процесса. ЛФ, который относится к факторам неспецифической защиты, связан с другими факторами иммунитета, при этом он

способен влиять на пролиферацию, дифференциацию и активацию иммунокомпетентных клеток, активировать Th- и В-лимфоциты, усиливать фагоцитоз [8]. Таким образом, дефицит локально секретируемого слизистыми оболочками острофазового белка ЛФ может способствовать развитию инфекционного процесса.

Заключение

1. Рождение детей с ВИЗ у беременных с разными вариантами течения ХИ ассоциировано с высокими значениями сывороточного ЛФ.
2. У женщин с острой хламидийной инфекцией и развитием ВИЗ их новорожденных, значимо более низкий уровень ЛФ в амниотической жидкости.
3. В качестве критического значения уровня ЛФ был определен уровень 4 мг/л. Уровень ЛФ, превышающий 4 мг/л (как при носительстве возбудителя ХИ, так и при острой стадии ХИ) в сыворотке крови беременных был ассоциирован с ВИЗ. В околоплодных водах, напротив, уровень ЛФ выше 4 мг/л был протективным фактором, а с риском развития ВИЗ ассоциированы значения ЛФ в околоплодных водах менее 4 мг/л (только острая ХИ).

4. Полученные данные содержания ЛФ в крови и околоплодных водах беременных, могут быть использованы в качестве антенатального диагностического критерия врожденных ин-

фекционных заболеваний плода и новорожденного, что может оптимизировать тактику ведения беременных с хламидийной инфекцией.

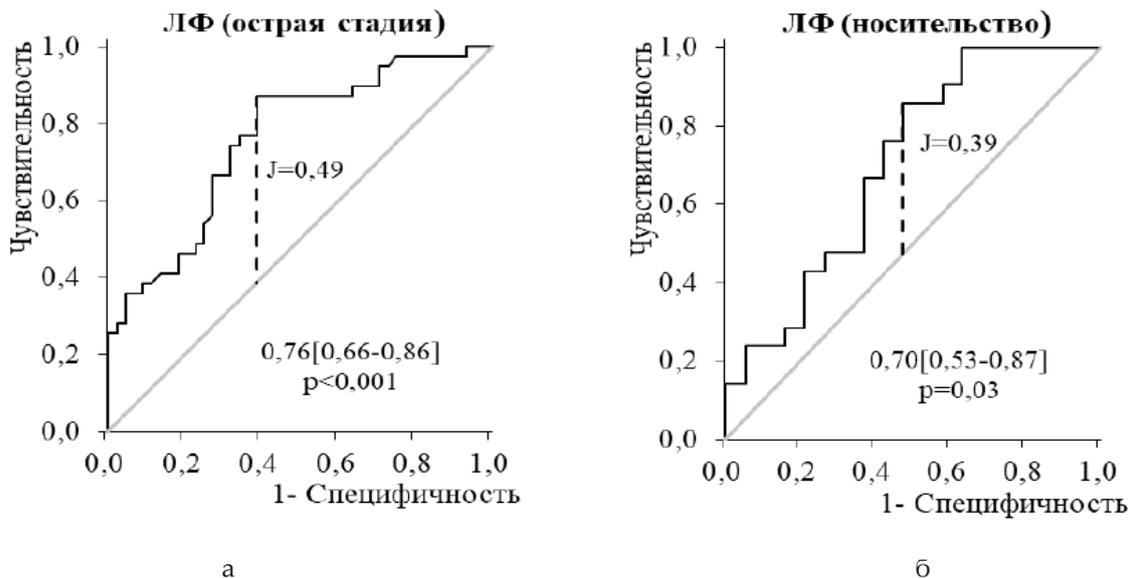


Рисунок 3. ROC-кривые для взаимосвязи вероятности развития ВИЗ с уровнем ЛФ в крови беременных пациенток с (а) – острой стадией хламидийной инфекции и (б) – носительством инфекции, приведено значение AUC[95%CI] и индекс Юдена (J)

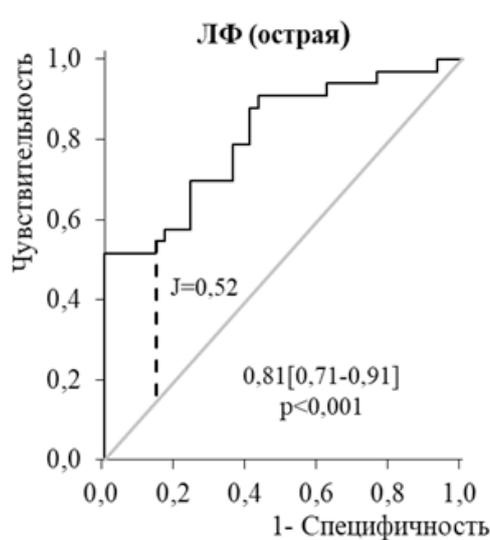


Рисунок 4. ROC-кривые для взаимосвязи вероятности развития ВИЗ с уровнем ЛФ в околоплодных водах беременных пациенток с острой стадией хламидийной инфекции, приведено значение AUC[95%CI] и индекс Юдена (J).

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Список литературы:

1. Тирская Ю.И., Белкова Т.Н., Шамина И.В., Барбанчик И.А., Чуловский Ю.И., Корнеев Б.В. Иммунологические особенности беременных группы риска по внутриутробной инфекции. Journal of Siberian Medical Sciences. 2014; 2: 16. URL: https://mos.ngmu.ru/article/text_full.php?id=1289

2. Шкарин В.В., Послова Л.Ю., Ковалишена О.В., Сергеева А.В., Сенягина Н.Е. Эпидемиология внутриутробных инфекций новорожденных. Нижний Новгород: Ремедиум Приволжье; 2019. 124 с. URL: https://www.elibrary.ru/download/elibrary_41568395_25281655.pdf

3. Новикова О.Н., Ушакова Г.А. Современные подходы к диагностике внутриутробных инфекций. Российский вестник акушера-гинеколога. 2016; 4: 36-43. <https://doi.org/10.17116/rosakush201616436-43>

4. 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: 113-116.
5. 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: 91-98.
6. Тирская Ю.И., Белкова Т.Н. Расчет клинико-экономической эффективности модифицированного алгоритма обследования беременных на внутриутробные инфекции. Клиническая лабораторная диагностика. 2012; 9: 9.
7. Боровик Т.Э., Яцык Г.В., Намазова-Баранова Л.С., Звонкова Н.Г., Семёнова Н.Н., Лукоянова О.Л. и др. Возможности использования лактоферрина человека в педиатрической практике. Вопросы современной педиатрии. 2014; 13(4): 12-19. <https://doi.org/10.15690/vsp.v13i4.1079>
8. Зорина В.Н., Зорин Н.А. Белковые компоненты врожденного иммунитета в защите от патогенной инвазии. Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. 2013; 3: 111-117.
9. Зорина В.Н. Структура и ингибирующая активность лактоферрина по отношению к вирусу гриппа. Инфекция и иммунитет. 2020; 1: 49-54. <https://doi.org/10.15789/2220-7619-POL-1156>.
10. Małaczewska J., Kaczorek-Łukowska E., Wójcik R., Siwicki A. Antiviral effects of nisin, lysozyme, lactoferrin and their mixtures against bovine viral diarrhoea virus. BMC veterinary research. 2019; 15(1): 318-330. <https://doi.org/10.1186/s12917-019-2067-6>.
11. Жияякова Е.Т., Новиков О.О., Хмыров А.В., Фадеева Д.А., Гуляева В.Э., Малютина А.Ю., Автина Н.В. Свойства и перспектива применения белка молочной сыворотки лактоферрина в медицине и ветеринарии (обзор). Разработка и регистрация лекарственных средств. 2022; 11(1): 32-39. <https://doi.org/10.33380/2305-2066-2022-11-1-32-39>
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. <https://doi.org/10.3390/molecules16086992>
13. Legrand D., Ellass E., Carpentier M., Mazurier J. Lactoferrin: a modulator of immune and inflammatory responses. Cell Mol Life Sci. 2005; 62(22): 2549-2559. <https://doi.org/10.1007/s00018-005-5370-2>
14. Puddu P., Latorre D., Carollo M., Catizone A., Ricci G., Valenti P., Gessani S. Bovine lactoferrin counteracts Toll-like receptor mediated activation signals in antigen presenting cells. PLoS One. 2011; 6(7): e22504. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0022504>
15. 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; 15(6): 17-23. <https://doi.org/10.17116/rosakush201515617-23>
16. Иксанова А.М., Арзуманян В.Г., Конаныхина С.Ю., Самойликов П.В. Антимикробные пептиды и белки в биожидкостях человека. MIR J. 2022; 9(1): 37-55. <https://doi.org/10.18527/2500-2236-2022-9-1-37-55/>
17. Valenti P., Rosa L., Capobianco D., Lepanto M. S., Schiavi E., Cutone A. et al. Role of lactobacilli and lactoferrin in the mucosal cervicovaginal defense. Frontiers in immunology. 2018; 9: 376. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.00376>
18. Кузнецов И.А., Потиевская В.И., Качанов И.В., Куралева О.О. Роль лактоферрина в биологических средах человека. Современные проблемы науки и образования. 2017; 3: 69.
19. Царев В.Н., Гольдман И.Л., Садчикова Е.Р., Ипполитов Е.В., Подпорин М.С. Оценка влияния рекомбинантного лактоферрина человека на характеристики кривых роста бактериальных популяций патогенов. Национальные приоритеты России. 2016; 2: 130-133.
20. Алешина Г.М. Лактоферрин – эндогенный регулятор защитных функций организма. Медицинский академический журнал. 2019; 19(1): 35-44. <https://doi.org/10.17816/MAJ19135-44>
21. Telang S. Lactoferrin: a critical player in neonatal host defense. Nutrients. 2018; 10(9): 1228. <https://doi.org/10.3390/nu10091228>.
22. Manzoni P., Dall'Agnola A., Tomé D., Kaufman D. A., Tavella E., Pieretto M. et al. Role of lactoferrin in neonates and infants: an update. American journal of perinatology. 2018; 35(6): 561-565. <https://doi.org/10.1089/bfm.2019.0033>.
23. Николаев А.А., Сухарев А.Е. Лактоферрин и его роль в репродукции (обзор литературы). Проблемы репродукции. 2015; 21(6): 33-38. <https://doi.org/10.17116/repro201521625-30>
24. Григорьева Е.Ю., Ренге Л.В., Зорина В.Н., Баженова Л.Г., Лихачева В.В. Иммунорегуляторные и транспортные белки как маркеры антенатального прогноза состояния недоношенных детей при преждевременном разрыве плодных оболочек. Акушерство и гинекология. 2020; 3: 148-154. <https://dx.doi.org/10.18565/aig.2020.3.148-154>
25. Ренге Л.В., Зорина В.Н., Гребнева В.С., Григорьева Е.Ю., Власенко А.Е. Маркеры проницаемости и функционального состояния плацентарного барьера при беременности, осложненной хламидийной инфекцией. Акушерство и гинекология. 2022; 6: 59-66. <https://dx.doi.org/10.18565/aig.2022.6.59-66>
26. 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 показате-

лей крови и методов логистической регрессии. *Мать и дитя в Кузбассе*. 2022; 3: 54-61. <https://dx.doi.org/10.24412/2686-7338-2022-3-54-61>

27 Свидетельство о государственной регистрации базы данных № 2020622019 Российская Федерация. Клиническая характеристика беременных с преждевременным разрывом плодных оболочек с учетом наличия и степени тяжести внутриутробной инфекции у ребенка в 24-33 недели гестации: № 2020621918: заявл. 20.10.2020; опубл. 23.10.2020 / А. Е. Власенко, Е. Ю. Григорьева, Л. В. Ренге.

References

1. Tirskaia Yu. I., Belyakova T. N., Shamina I. V., Barabchik I. A., Chulovsky Yu. I., Korneev B. V. Immunological features of pregnant women at risk for intrauterine infection. *Journal of Siberian Medical Sciences*. 2014; 2: 16. (In Russian). URL: https://mos.ngmu.ru/article/text_full.php?id=1289
2. Shkarin V.V., Poslova L.Yu., Kovalishena O.V., Sergeeva A.V., Senyagina N.E. Epidemiology of intrauterine infections in newborns. *Nizhnii Novgorod: Remedium Privolzh'e*; 2019. 124 p. (In Russian). URL: https://www.elibrary.ru/download/elibrary_41568395_25281655.pdf
3. Novikova O.N., Ushakova G.A. Current approaches to the diagnosis of intrauterine infections. *Russian Bulletin of Obstetrician-Gynecologist*. 2016; 4: 36-43. (In Russian). <https://doi.org/10.17116/rosakush201616436-43>
4. Zheptisbaev F.A., Pushkareva K.A., Gulamova D.A., Ismailova G.A., Raziya R.Kh., Yakusheva A.O., et al. Chlamydial infection in newborns. *Vestnik KazNMU*. 2014; 1: 113-116. (In Russian).
5. Kisina V.I., Andreyeva I.V., Stetsyuk O.U. Treatment for chlamydia infection in gynecology and obstetrics: a review of current foreign and russian guidelines. *Obstetrics and gynecology*. 2012; 4/1: 91-98. (In Russian).
6. Tirskaia Yu.I., Belkova T.N. Calculation of the clinical and economic efficiency of the modified algorithm of examination of pregnant women for intrauterine infections. *Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika (Russian Clinical Laboratory Diagnostics)*. 2012; 9: 9. (In Russian).
7. Borovik T.E., Yatsyk G.V., Namazova-Baranova L.S., Zvonkova N.G., Semenova N.N., Lukoyanova O.L., et al. Applicability of a human lactoferrin in pediatric practice. *Current Pediatrics*. 2014; 13(4): 12-19. (In Russian). <https://doi.org/10.15690/vsp.v13i4.1079>
8. Zorina V.N., Zorin N.A. Protein components of innate immunity in protection from pathogenic invasion (literature review). *Zhurnal mikrobiologii, epidemiologii i immunobiologii*. 2013; 3: 111-117. (In Russian).
9. Zorina V.N. Pattern of lactoferrin anti-influenza virus inhibitory activity. *Russian Journal of Infection and Immunity*. 2020; 1: 49-54. (In Russian). <https://doi.org/10.15789/2220-7619-POL-1156>
10. Małaczewska J., Kaczorek-Łukowska E., Wójcik R., Siwicki A. Antiviral effects of nisin, lysozyme, lactoferrin and their mixtures against bovine viral diarrhoea virus. *BMC veterinary research*. 2019; 15(1): 318-330. <https://doi.org/10.1186/s12917-019-2067-6>
11. Zhilyakova E.T., Novikov O.O., Khmyrov A.V., Fadeeva D.A., Gulyaeva V.E., Malyutina A.Yu., Avtina N.V. Properties and Prospects of Application of the Whey Protein Lactoferrin in Medicine and Veterinary Medicine (Review). *Drug development & registration*. 2022; 11(1): 32-39. (In Russian). <https://doi.org/10.33380/2305-2066-2022-11-1-32-39>
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. <https://doi.org/10.3390/molecules16086992>
13. Legrand D., Ellass E., Carpentier M., Mazurier J. Lactoferrin: a modulator of immune and inflammatory responses. *Cell Mol Life Sci*. 2005; 62(22): 2549-2559. <https://doi.org/10.1007/s00018-005-5370-2>
14. Puddu P., Latorre D., Carollo M., Catizone A., Ricci G., Valenti P., Gessani S. Bovine lactoferrin counteracts Toll-like receptor mediated activation signals in antigen presenting cells. *PLoS One*. 2011; 6(7): e22504. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0022504>
15. Renge L.V., Bazhenova L.G., Zorina V.N., Zorina R.M., Chirikova T.S. Amniotic fluid immunoregulatory proteins in the mono- and mixed carriage of perinatal infection pathogens. *Russian Bulletin of Obstetrician-Gynecologist*. 2015; 15(6): 17-23. (In Russian). <https://doi.org/10.17116/rosakush201515617-23>
16. Iksanova A.M., Arzumanian V.G., Konanykhina S.Y., Samoylikov P.V. Antimicrobial peptides and proteins in human biological fluids. *MIR J*. 2022; 9(1): 37-55. (In Russian). <https://doi.org/10.18527/2500-2236-2022-9-1-37-55/>
17. Valenti P., Rosa L., Capobianco D., Lepanto M. S., Schiavi E., Cutone A. et al. Role of lactobacilli and lactoferrin in the mucosal cervicovaginal defense. *Frontiers in immunology*. 2018; 9: 376. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.00376>
18. Kuznetsov I.A., Potiyevskaya V.I., Kachanov I.V., Kuraleva O.O. Laktoferrin's role in biological circles of the person. *Modern Problems of Science and Education*. 2017; 3: 69. (In Russian).
19. Tsarev V.N., Goldman I.L., Sadchikova E.R., Ippolitov E.V., Podporin M.S. Assessing the impact of recombinant human lactoferrin on the characteristics of the growth curves of bacterial pathogens populations. *Natsional'nye priorityety rossii*. 2016; 2: 130-133. (In Russian).
20. Aleshina G.M. Lactoferrin – an endogenous regulator of the protective functions of the organism. *Medical academic journal*. 2019; 19(1): 35-44. (In Russian). <https://doi.org/10.17816/MAJ19135-44>

21. Telang S. Lactoferrin: a critical player in neonatal host defense. *Nutrients*. 2018; 10(9): 1228. <https://doi.org/10.3390/nu10091228>.

22. Manzoni P., Dall'Agnola A., Tomé D., Kaufman D. A., Tavella E., Pieretto M. et al. Role of lactoferrin in neonates and infants: an update. *American journal of perinatology*. 2018; 35(6): 561-565. <https://doi.org/10.1089/bfm.2019.0033>.

23. Nikolaev A.A., Sukharev A.E. The structure and functions of lactoferrin and its role in human reproduction (a review). *Russian Journal of Human Reproduction*. 2015; 21(6): 33-38. (In Russian) <https://doi.org/10.17116/repro201521625-30>

24. Grigoryeva E.Yu., Renge L.V., Zorina V.N., Bazhenova L.G., Likhacheva V.V. Immunoregulatory and transport proteins as markers of antenatal prognosis of preterm infants' status in women with preterm prelabor rupture of membranes. *Obstetrics and gynecology*. 2020; 3: 148-154. (In Russian). <https://dx.doi.org/10.18565/aig.2020.3.148-154>

25. Renge L.V., Zorina V.N., Grebneva V.S., Grigoryeva E.Yu., Vlasenko A.E. Markers of permeability and functional state of the placental barrier in pregnant women with chlamydial infection. *Obstetrics and gynecology*. 2022; 6: 59-66. (In Russian). <https://dx.doi.org/10.18565/aig.2022.6.59-66>

26. Grebneva V.S., Renge L.V., Zorina V.N., Grigoryeva E.Yu., Vlasenko A.E. Chlamydia infection in pregnant women: possibilities of fetal and neonatal assessment using some acute-phase blood parameters and logistic regression methods. *Mother and baby in Kuzbass*. 2022; 3: 54-61. (In Russian). <https://dx.doi.org/10.24412/2686-7338-2022-3-54-61>

27. Certificate of state registration of the database No. 2020622019 Russian Federation. Clinical characteristics of pregnant women with premature rupture of the membranes, taking into account the presence and severity of intrauterine infection in a child at 24-33 weeks of gestation: № 2020621918 : appl. 2020.20.10 : publ. 23.10.2020 / A.E. Vlasenko, E.Yu. Grigoryeva, L.V. Renge. (In Russian).

Контактные данные

Автор, ответственный за переписку: Гребнева Вероника Сергеевна, ассистент кафедры акушерства и гинекологии, Новокузнецкий государственный институт усовершенствования врачей, филиал «Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования», г. Новокузнецк.

654005, Россия, г. Новокузнецк, пр. Строителей д. 5.
E-mail: veronika071988@yandex.ru,
Тел: +7(3843)454-873
<https://orcid.org/0000-0003-4546-0046>

Информация об авторах

Ренге Людмила Владимировна, д.м.н., доцент, заведующий кафедрой акушерства и гинеколо-

гии, Новокузнецкий государственный институт усовершенствования врачей, филиал «Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования», г. Новокузнецк.

654005, Россия, Новокузнецк, пр. Строителей д. 5.
E-mail: reng@mail.ru,
Тел: +7(3843)454-873
<https://orcid.org/0000-0002-7237-9721>

Григорьева Екатерина Юрьевна, к.м.н., доцент кафедры акушерства и гинекологии, Новокузнецкий государственный институт усовершенствования врачей, филиал «Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования», г. Новокузнецк.

654005, Россия, Новокузнецк, пр. Строителей д. 5.
E-mail: prutovykh@icloud.com,
Тел: +7(3843)454-873
<https://orcid.org/0000-0002-8623-729X>

Власенко Анна Егоровна, к.техн.наук, преподаватель кафедры медицинской кибернетики и информатики, Новокузнецкий государственный институт усовершенствования врачей, филиал «Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования», г. Новокузнецк

654005, Россия, Новокузнецк, пр. Строителей д. 5.
E-mail: vlasenkoanna@inbox.ru,
Тел: +7(3843)454-873
<https://orcid.org/0000-0001-6454-4216>

Contact information

Corresponding author: Veronika S. Grebneva, Assistant of the Department of Obstetrics and Gynecology, Novokuznetsk State Institute for Advanced Training of Physicians, Branch «Russian Medical Academy of Continuing Professional Education», Novokuznetsk.

654005, Russia, Novokuznetsk, Stroiteley Ave. 5.
E-mail: veronika071988@yandex.ru, T
el.: +7(3843)454-873
<https://orcid.org/0000-0003-4546-0046>

Author information

Lyudmila V. Renge, Dr. Sci. (Med.), Associate Professor, Head of the Department of Obstetrics and Gynecology, Novokuznetsk State Institute for Advanced Medical Education, Branch of «Russian Medical Academy of Continuing Professional Education», Novokuznetsk.

654005, Russia, Novokuznetsk, Stroiteley pr. 5.
E-mail: reng@mail.ru,
Tel.: +7(3843)454-873
<https://orcid.org/0000-0002-7237-9721>

Ekaterina Yu. Grigorieva, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Department of Obstetrics and Gynecology, Novokuznetsk State Institute for Advanced Medical Training, Novokuznetsk Branch

of «Russian Medical Academy of Continuing Professional Education», Novokuznetsk.
654005, Russia, Novokuznetsk, Stroiteley Ave. 5.
E-mail: prutovykh@icloud.com,
Tel.: +7(3843)454-873
<https://orcid.org/0000-0002-8623-729X>

Anna E. Vlasenko, Cand. Sci. (Tech.), Lecturer,
Department of Medical Cybernetics and Informatics, Novokuznetsk State Institute for Advanced Medical Training, Branch «Russian Medical Academy of Continuing Professional Education», Novokuznetsk.
654005, Russia, Novokuznetsk, Stroiteley Ave. 5
E-mail: vlasenkoanna@inbox.ru,
Tel.: +7(3843)454-873
<https://orcid.org/0000-0001-6454-4216>

Поступила в редакцию 09.03.2023

Принята к публикации 15.04.2023

Для цитирования: Гребнева В.С., Ренге Л.В., Григорьева Е.Ю., Власенко А.Е. Оценка лактоферрина в диагностике врожденных инфекционных заболеваний новорожденных от матерей с острой хламидийной инфекцией. *Бюллетень медицинской науки*. 2023; 2(30): 24-34. <https://doi.org/10.31684/25418475-2023-2-24>

Citation: Grebneva V.S., Renge L.V., Grigorieva E.Yu., Vlasenko A.E. Lactoferrin as a diagnostic marker for congenital infectious diseases in newborns of mothers with acute chlamydia infection. *Bulletin of Medical Science*. 2023; 2(30): 24-34. <https://doi.org/10.31684/25418475-2023-2-24> (In Russ.)