

УДК 618.36-002:618.39]616.94

ИНФИЦИРОВАННОСТЬ ПЛАЦЕНТЫ ПРИ НЕВЫНАШИВАНИИ БЕРЕМЕННОСТИ

Н.М.Ивахнишина¹, О.В.Кожарская², О.В.Островская¹, Е.Б.Наговицына¹,
М.А.Власова¹, Е.М.Мурая², С.В.Супрун¹¹Хабаровский филиал Дальневосточного научного центра физиологии и патологии дыхания –
НИИ охраны материнства и детства, 680022, г. Хабаровск, ул. Воронежская, 49²Перинатальный центр министерства здравоохранения Хабаровского края,
680028, г. Хабаровск, ул. Истомина, 85

РЕЗЮМЕ

Среди многочисленных причин невынашивания беременности особое место занимают инфекции матери, попадающие восходящим путем в плаценту и плод. Целью работы было определить частоту и спектр возбудителей перинатально-значимых инфекций в плаценте при невынашивании беременности методом ПЦР. Исследование показало, что плаценты при недоношенной беременности были инфицированы в 62,8% случаев, что в 1,7 раз превышает этот показатель при доношенной беременности (37,5%; $p < 0,05$). Инфицированность плацент устанавливали у женщин с отягощенным анамнезом (спонтанные выкидыши, ЭКО, эндокринные нарушения) и осложнениями течения беременности (гипоксия плода, задержка развития, плацентарная недостаточность). При невынашивании в плацентах наиболее часто выявляли *Streptococcus pneumoniae* (34,0%), *Ureaplasma urealyticum* (32,5%) и *Cytomegalovirus* (16,3%). Частота определения пневмококка и цитомегаловируса в 8,9 и 4 раза, соответственно, превосходила показатель при доношенной беременности ($p < 0,05$). Инфицированность плацент уреаплазмой при доношенной и недоношенной беременности существенно не отличались. Такие микроорганизмы, как *Mycoplasma hominis*, *Mycoplasma genitalium*, *Herpes human virus 4 type*, *Herpes human virus 6 type*, *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus agalactiae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus* обнаруживали в единичных случаях.

Ключевые слова: невынашивание беременности, плацента, возбудители внутриутробных инфекций.

SUMMARY

PLACENTAL INFECTION IN HABITUAL MISCARRIAGE

N.M.Ivakhnishina¹, O.V.Kozharskaya²,
O.V.Ostrovskaya¹, E.B.Nagovitsyna¹,
M.A.Vlasova¹, E.M.Muraya², S.V.Suprun¹¹Khabarovsk Branch of the Far Eastern Scientific Center
of Physiology and Pathology of Respiration – Research
Institute of Maternity and Childhood Protection, 49
Voronezhskaya Str., Khabarovsk,
680022, Russian Federation²Perinatal Center of Khabarovsk Krai Ministry of Public
Health, 85 Istomina Str., Khabarovsk, 680028, Russian
Federation

Maternal infections entering fetus and placenta via

ascending pathways are a class of their own among the numerous causes of habitual miscarriage. Prevalence and spectrum of pathogens of perinatally significant infection in placenta in habitual miscarriage were identified by PCR method. We found that placentas in incomplete pregnancies were infected in 62.8% of cases, or 1.7 times more than the rate in full-term pregnancies (37.5%; $p < 0.05$). Placental infection was found in women with compromised gynecology history (spontaneous abortions, IVF, endocrine disorders) and pregnancy complications (fetal hypoxia, growth retardation, placental insufficiency). Most frequent pathogens in habitual miscarriage cases were *Streptococcus pneumoniae* (34.0%), *Ureaplasma urealyticum* (32.5%) and *Cytomegalovirus* (16.3%). The rate of pneumococcus and cytomegalovirus isolation was 8.9 and 4 times lower than that in full-term pregnancy, respectively ($p < 0.05$). The difference in the rate of *Ur. urealyticum* infection of placentas in full-term and incomplete pregnancy was not significant. Such pathogens as *Mycoplasma hominis*, *Mycoplasma genitalium*, *Herpes human virus 4 type*, *Herpes human virus 6 type*, *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus agalactiae*, *Pseudomonas aeruginosa*, and *Staphylococcus aureus* were only isolated in single cases.

Key words: habitual miscarriage, placenta, intrauterine pathogens.

Проблема невынашивания беременности – одна из наиболее актуальных в современном акушерстве. Это связано с высоким риском перинатальной заболеваемости и смертности. Частота этого осложнения варьирует от 6 до 18%, остается стабильной во всем мире и не имеет тенденции к снижению [6, 8]. Причины невынашивания многочисленны: хромосомные дефекты, эндокринные нарушения, аутоиммунные заболевания, тромбофилии различного генеза, структурные аномалии шейки матки, острые, хронические, латентные инфекции матери, урогенитальные инфекционно-воспалительные процессы, предшествующие искусственные аборты, вспомогательные репродуктивные технологии с формированием многоплодных беременностей, социальные и другие факторы. У большинства пациенток с невынашиванием беременности имеет место сочетание нескольких неблагоприятных факторов. В большей части случаев причины невынашивания беременности остаются нераспознанными [3, 6, 7].

Одной из ведущих причин преждевременного завершения беременности являются инфекции, попадающие в плаценту, полость матки и плод

восходящим путем из инфицированных половых путей женщины, через шейку матки и оболочки плодного яйца. В половых путях у беременных выявляют бактериальный вагиноз, уреаплазмоз, хламидийную инфекцию, трихомониаз, гонорею, листериоз, стрептококки, стафилококки, вирусный гепатит В, сифилис и ВИЧ-инфекцию, герпес-инфекции, грибы рода кандида и др. [1, 2].

Современные методы молекулярной диагностики позволяют выявлять широкий спектр вирусов и бактерий, в том числе трудно культивируемых, в любом клиническом материале, в частности в плаценте. Это может быть использовано для установления причин невынашивания беременности.

Цель исследования – определить частоту и спектр возбудителей перинатально-значимых инфекций в плаценте при невынашивании беременности методом ПЦР.

Материалы и методы исследования

Работа проводилась на базе патологоанатомического отделения Перинатального центра. С помощью ПЦР исследовали образцы плацент 43 женщин, беременность которых завершилась преждевременно (основная группа), в том числе 8 женщин с поздними спонтанными выкидышами (срок гестации 22-28 недель), 7 – родивших недоношенных детей, умерших в первый месяц жизни (срок гестации 28-34 недели) и 28 женщин, родивших живых недоношенных детей (срок гестации 28-36 недель). Как контрольная группа были изучены образцы плацент 24 пациенток, родивших доношенных живых детей.

Для исследования брали 2-4 кусочка плаценты из

разных ее частей. В образцах плацент методом ПЦР выявляли ДНК или РНК *Chlamydia trachomatis*, *Mycoplasma hominis*, *Mycoplasma genitalium*, *Ureaplasma urealyticum*, *Cytomegalovirus (CMV)*, *Herpes simplex virus*, *Herpes human virus 4 type (HHV-4)*, *Herpes human virus 6 type (HHV6)*, *Enteroviruses*, *Rubella*, *Parvovirus B19*, *Listeria monocytogenes*, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus agalactiae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*, *Candida albicans*. Работу осуществляли с помощью диагностических систем фирмы «ИнтерЛабСервис» (Москва). Использовали «Способ выявления возбудителей внутриутробных инфекций в аутопсийном материале от погибших плодов и новорожденных», разработанный нами совместно с сотрудниками ФБУН «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии» Роспотребнадзора [5].

По протоколам патологоанатомического описания проведен ретроспективный анализ анамнестических данных, течения беременности и перинатальных исходов в исследуемых группах. Результаты работы обработаны с помощью программы Statistica for Windows 6.0.

Результаты исследования и их обсуждение

При анализе данных материнского анамнеза основное внимание было уделено факторам риска развития врожденной инфекции и невынашивания беременности. Такие факторы выявлены у 100% женщин, как основной, так и контрольной групп (табл. 1). Даже у первобеременных женщин 22-24 лет регистрировали воспалительные процессы мочеполовых путей, миому матки, эндокринные расстройства.

Таблица 1

Факторы риска невынашивания беременности в анамнезе женщин – матерей (абс./%)

Исходы беременности		Воспалительные гинекологические заболевания (вагинит, аднексит, цервицит, эндометрит)	Воспалительные заболевания мочевыводящих путей (цистит, пиелонефрит, гидронефрит)	Аномалии органов (поликистоз почек, киста яичника, гипоплазия почек)	Эндокринные нарушения (диабет, ожирение, эутириоз, диффузный зоб)
Основная группа	Поздние выкидыши (n=8)	2 / 25,0	0	1 / 12,5	0
	Умершие недоношенные (n=7)	1 / 14,3	0	1 / 14,3	2 / 28,5*
	Живые недоношенные (n=28)	5 / 17,9	4 / 14,3	3 / 10,7	4 / 14,3*
	Всего (n=43)	8 / 18,6	4 / 9,3*	5 / 11,6	6 / 13,9*
Контрольная группа	Живые доношенные (n=24)	7 / 29,2	8 / 33,3	1 / 4,2	0

Примечание: * – статистически значимое различие с контрольной группой (p<0,05).

Возраст беременных женщин основной группы находился в пределах от 19 до 39 лет. Средний возраст составил 28,4±6,9 года. Впервые беременность наступила у 8 женщин (18,7%). У остальных 35 (81,4%) отмечено от 2 до 8 беременностей в анамнезе. Спонтанные выкидыши и мертворождения предшествовали настоящей беременности в 9 случаях (20,9%). Беременность наступила с помощью ЭКО у 4 женщин. Исходом ЭКО был поздний выкидыш двойней (1 случай), рождение недоношенного ребенка (28 недель гестации, масса тела 980 г, умер через 30 дней), рождение недоношенной двойни (35 недель гестации, масса тела 1140 и 1080 г, умерли на 30 сутки и через 2 месяца), рождение недоношенного ребенка (на сроке гестации 33 недели с массой тела 2000 г, выписан).

В контрольной группе возраст женщин составил от 22 до 42 лет, средний возраст – 29,7 лет. Первородными были 9 пациенток (37,5%), у остальных регистрировали от 2 до 10 беременностей в анамнезе. В 7 случаях (29,2%) настоящая беременность развивалась после предшествующих спонтанных выкидышей.

Сопоставление факторов риска в анамнезе женщин основной и контрольной групп показало, что частота эндокринных расстройств была достоверно выше у женщин с невынашиванием беременности (табл. 1). Воспалительные заболевания мочевыводящих путей регистрировали достоверно чаще у матерей доношенных детей. Частота других изученных показателей, включая воспалительные гинекологические заболевания, аномалии мочеполовых органов, а также гепатит С, сифилис, миому матки, хронические болезни сердца и легких, существенно не отличалась от аналогичных показателей в контрольной группе.

Такие осложнения течения беременности, как хроническая плацентарная недостаточность, хроническая гипоксия плода, синдром задержки развития плода, нарушение маточно-плацентарного кровообращения, маловодие достоверно чаще диагностировали при невынашивании беременности (табл. 2). Беременных женщин с наличием этих осложнений можно отнести к группе риска невынашивания.

Таблица 2

Частота осложнений беременности у женщин с невынашиванием (абс./%)

Осложнение беременности	Основная группа (n=43)	Контрольная группа (n=24)	p
Угроза прерывания	14 / 32,5	8 / 33,3	0,4666
Многоводие	3 / 6,9	1 / 4,2	0,3090
Маловодие	9 / 20,9	2 / 8,3	0,0187*
Плацентарная недостаточность	21 / 48,8	6 / 25,0	0,0275*
Хроническая гипоксия плода	17 / 39,5	0	0,0002*
Нарушение маточно-плацентарного кровообращения	5 / 11,6	0	0,0387*
Гестоз	11 / 25,6	10 / 41,7	0,0886
Истмико-цервикальная недостаточность	7 / 16,2	2 / 8,3	0,1763
Несостоятельный рубец	2	0	0,2428
Синдром задержки развития плода	8 / 18,6	0	0,0113*

Примечание: здесь и в следующей таблице * – достоверные различия с группой контроля.

Морфологическое исследование плаценты выявило в основной группе значительно чаще, чем в контрольной, признаки плацентарной недостаточности и воспалительные изменения (табл. 3). Пороки развития формы плаценты, отрицательно влияющие на плод, течение беременности и родов, в частности плаценту, окруженную валиком (pi.circumvallata), плаценту, окруженную ободком (pi.marginata), кисты, оболочечное прикрепление пуповины, нарушение имплантации, амниотический тяж на маточной поверхности плаценты, гипоплазию плаценты, преждевременную отслойку, установили в 55,8% случаев в основной группе, что в 2,2 раза чаще, чем в группе контроля.

Молекулярно-генетические исследования показали, что плаценты основной группы инфицированы в 27 случаях (62,8%), что в 1,7 раза чаще, чем инфицированность плацент контрольной группы – 9 случаев (37,5%; p<0,05). Моноинфекции определяли несколько чаще, чем смешанные (табл. 4). Так, в 15 случаях (34,9%) в основной группе была выявлена моноинфек-

ция, в 12 – смешанная (27,9%). В контрольной группе, соответственно, в 6 (25%) и в 3 (12,5%) случаях.

Анализ частоты определения отдельных возбудителей перинатально-значимых инфекций установил, что самые распространенные инфекционные агенты – *Streptococcus pneumoniae*, *Ureaplasma urealyticum* и *Cytomegalovirus* (рис.). Эти агенты выявляли в плацентах при различных сроках окончания беременности, во всех исследуемых группах. Такие микроорганизмы как *Mycoplasma hominis*, *Mycoplasma genitalium*, *Herpes human virus 4 type*, *Herpes human virus 6 type*, *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus agalactiae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus* обнаруживали в единичных случаях.

В плацентах, как доношенных, так и недоношенных детей не выявлены ДНК/РНК *Chlamydia trachomatis*, *Herpes simplex virus*, *Enteroviruses*, *Rubella*, *Parvovirus B19*, *Listeria monocytogenes*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Candida albicans*.

Таблица 3

Морфологические изменения в плаценте (абс./%)

Патологические изменения	Основная группа (n=43)	Контрольная группа (n=24)	p
Плацентарная недостаточность	28 / 65,1	7 / 29,2	0,0023*
Нарушение кровообращения	27 / 62,8	18 / 75,0	0,1577
Воспалительные изменения (плацентит, амнионит, хориоамнионит, децидуит, веллузит)	19 / 44,2	4 / 16,7	0,0128*
Инволюционно-дистрофические изменения (фибриноидные некрозы, псевдоинфаркты, кальцификаты)	4 / 9,3	0	0,0650
Пороки развития плаценты	24 / 55,8	6 / 25,0	0,0072*

Таблица 4

Спектр возбудителей перинатально-значимых инфекций, выявленных в плаценте методом ПЦР при недоношенной беременности (n=67)

Плаценты при невынашивании беременности, основная группа			Группа контроля
Поздние выкидыши (n=8)	Умершие недоношенные (n=7)	Живые недоношенные (n=28)	Живые доношенные (n=24)
Моноинфекции			
<i>S. pneumoniae</i> (n=3)	<i>S. pneumoniae</i> (n=2)	<i>S. pneumoniae</i> (n=3)	<i>S. agalactiae</i> (n=1)
<i>Ur. urealyticum</i> (n=1)	<i>Ur. urealyticum</i> (n=2)	<i>Ur. urealyticum</i> (n=4)	<i>Ur. urealyticum</i> (n=3)
			<i>CMV</i> (n=1)
			<i>HHV6</i> (n=1)
Смешанные инфекции			
<i>S. pneumoniae</i> + <i>CMV</i> (n=1)	<i>Ur. urealyticum</i> + <i>CMV</i> (n=1)	<i>S. pneumoniae</i> + <i>Ur. urealyticum</i> (n=1)	<i>S. pneumoniae</i> + <i>S. pyogenes</i> + <i>Ur. urealyticum</i> (n=1)
<i>Ur. urealyticum</i> + <i>CMV</i> (n=1)	-	<i>S. pneumoniae</i> + <i>CMV</i> (n=3)	<i>Ur. urealyticum</i> + <i>HHV4</i> (n=2)
		<i>S. pneumoniae</i> + <i>S. agalactiae</i> (n=1)	
		<i>S. pneumoniae</i> + <i>St. aureus</i> + <i>S. pyogenes</i> + <i>Ur. urealyticum</i> + <i>M. genitalium</i> (n=1)	
		<i>Ur. urealyticum</i> + <i>M. hominis</i> (n=1)	
		<i>Ur. urealyticum</i> + <i>CMV</i> (n=1)	
		<i>Ur. urealyticum</i> + <i>HHV4</i> (n=1)	
Всего инфицированных плацент			
6 (75,0%)	5 (71,4%)	16 (57,1%)	9 (37,5%)

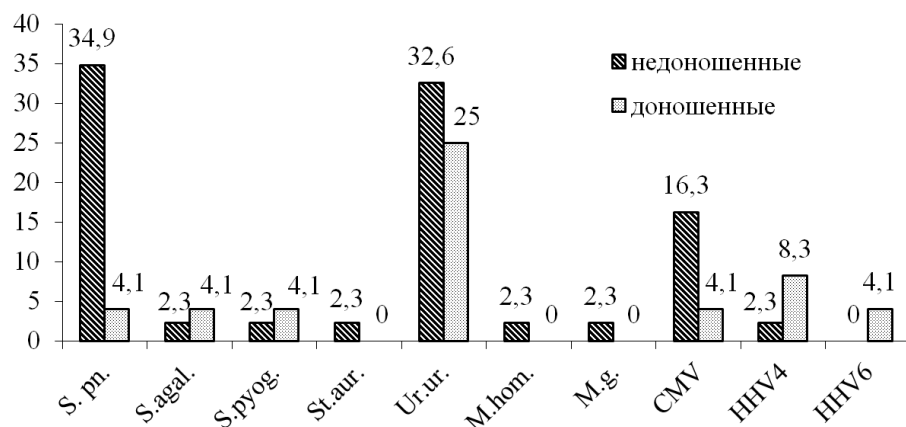


Рис. Сравнение частоты выявления отдельных возбудителей перинатально-значимых инфекций в плацентах недоношенных и доношенных детей (в %).

В основной группе ДНК *Streptococcus pneumoniae* определили в 34,9% случаев (рис.), что в 8,9 раза чаще, чем в плацентах доношенных детей (4,1%; $p < 0,05$). В целом возбудители гнойно-септических заболеваний в основной группе установлены в 41,9% случаев, что в 3 раза чаще, чем в контрольной группе (12,5%; $p < 0,01$).

Пример 1. Беременность завершилась на 22-23 неделе поздним спонтанным выкидышем двойней. У погибших плодов диагностированы пороки развития (гигрома шеи и ВПС). В анамнезе матери – спонтанный выкидыш, вагинит. При морфологическом исследовании плаценты установлены хроническая плацентарная недостаточность, декомпенсированная, нарушение маточно-плацентарного кровообращения, гипоплазия плаценты, патологическая незрелость ворсин, лейкоцитарный плацентит, хориоамнионит, виллузит, децидуит. В образцах плаценты обнаружена ДНК Streptococcus pneumoniae.

Следующими по частоте инфицирования плацент были возбудители уреоплазмоза. Показатели выявления уреоплазм в плаценте при недоношенной (32,5%) и доношенной (25,0%) беременности существенно не отличались. Значительная инфицированность плацент уреоплазмами связана с высоким (40-70%) уровнем колонизации генитального тракта женщин репродуктивного возраста [4]. В предыдущей нашей работе показано, что частота выявления *Ureaplasma urealyticum* в образцах хориальной и плодовой тканей при ранних спонтанных выкидышах составила 11,9%, в органах погибших плодов при поздних выкидышах – 4,3%, в органах погибших новорожденных *Ureaplasma urealyticum* не обнаруживалась. Таким образом, только в части случаев *Ureaplasma urealyticum* проникает из генитального тракта в плаценту, еще реже *Ureaplasma urealyticum* проникает в плод [4]. Результат инфицирования уреоплазмой – носительство или инфекционный процесс – вероятно, зависит от преморбидного фона, массивности возбудителя в генитальном тракте женщины, но убедительных данных, доказывающих это положение, нет.

Пример 2. Роды произошли на 28 неделе беременности. В анамнезе поликистоз почек, миома матки. У родившегося ребенка весом 790 г диагностированы: недоношенность, внутриутробная инфекция, гепатит, энцефалит, отечно-геморрагический синдром, первичная иммунная недостаточность, гипоплазия тимуса. Ребенок умер на вторые сутки. При исследовании плаценты выявлены лейкоцитарный плацентит, хроническая плацентарная недостаточность с развитием острого нарушения плацентарно-маточного кровообращения, инволютивные изменения, гипоплазия узлов пуповины, патологический тяж на маточной поверхности плаценты. В образцах плаценты определили Ureaplasma urealyticum.

В плацентах основной группы *CMV* установлен в 16,3% случаев, что в 4 раза выше, чем в контрольной группе (4,1%; $p < 0,02$). В генитальных мазках женщин репродуктивного возраста г. Хабаровска *CMV* обнаруживается у 2% женщин [4]. Вирус широко распространен, пожизненно сохраняется в организме человека,

персистирует и репродуцируется в эпителии протоков слюнных желез и лейкоцитах периферической крови. Считается, что наиболее вероятный путь передачи вируса цитомегалии плоду – гематогенный, т.е. посредством передачи возбудителя с кровью матери через плаценту. Вирус может оказать прямое действие на эмбрион и плод вследствие способности поражать различные виды тканей и клеток. Непрямое действие вируса проявляется как следствие патологических процессов в плаценте, нарушения её функции, с исходом в хроническую плацентарную недостаточность, гипоксию плода, задержку развития, невынашивание. Кроме того, выявление *CMV* в плаценте может быть только маркером иммунодефицита, при этом дальнейшее развитие инфекционного процесса не происходит.

Пример 3. Беременность закончилась рождением доношенного здорового ребенка с массой тела при рождении 3600 г. В анамнезе матери – вагинит, спонтанный выкидыш. Морфологически в плаценте – признаки компенсированной хронической плацентарной недостаточности. В образцах плаценты выявлена ДНК CMV.

Таким образом, в анамнезе 100% женщин, беременность которых завершилась досрочно, определены факторы риска невынашивания, в том числе спонтанные выкидыши, бесплодие. Эндокринные нарушения определены достоверно чаще, чем в контрольной группе. Осложнения течения беременности (хроническая плацентарная недостаточность, хроническая гипоксия плода, синдром задержки развития плода, нарушение маточно-плацентарного кровообращения, маловодие) достоверно чаще диагностировали при невынашивании беременности. В плацентах при недоношенной беременности достоверно чаще, чем в группе контроля, диагностировали хроническую плацентарную недостаточность, воспалительные изменения, пороки развития плаценты и пуповины.

Установлены частота и спектр возбудителей, инфицирующих плаценту при невынашивании беременности. В плацентах основной группы в целом геном инфекционных агентов определили в 62,8% случаев, что в 1,7 раза выше, чем в контрольной группе ($p < 0,05$). При невынашивании в плацентах наиболее часто выявляли *Streptococcus pneumoniae* (34%), *Ureaplasma urealyticum* (32,5%) и *CMV* (16,3%) Частота выявления *Streptococcus pneumoniae* и *CMV* в 8,9 и 4 раза, соответственно, превосходила аналогичный показатель при доношенной беременности ($p < 0,05$). Инфицированность плацент уреоплазмой при доношенной и недоношенной беременности существенно не отличались.

Такие микроорганизмы, как *Mycoplasma hominis*, *Mycoplasma genitalium*, *Herpes human virus 4 type*, *Herpes human virus 6 type*, *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus agalactiae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*, обнаруживали в единичных случаях.

Инфицированность плаценты – одно из звеньев в мультифакториальной природе невынашивания беременности.

ЛИТЕРАТУРА

1. Белькова Ю.А. Инфекции, передающиеся половым путем, при беременности: влияние на её исход, возможности профилактики и лечения // Фарматека. 2006. №14. С.59–66.
2. Плацентарная недостаточность / Т.С.Быстрицкая, М.Т.Луценко, Д.С.Лысяк, В.П.Колосов. Благовещенск, 2010. 135 с.
3. Владимировна Н.Ю., Чижова Г.В. Современные аспекты невынашивания и недонашивания беременности: учебное пособие. Хабаровск, 2005. 20 с.
4. Островская О.В. Внутриутробные инфекции, клиничко-морфологическая оценка современной специфической диагностики: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. Хабаровск, 2009. 24 с.
5. Способ выявления возбудителей внутриутробных инфекций в аутопсийном материале от погибших плодов и новорожденных: методические рекомендации / О.В.Островская, Н.М.Ивахнишина, М.А.Власова, Е.Б.Наговицына, О.И.Морозова, Т.А.Бутко, О.Ю.Шипулина, Э.А.Домонова, А.П.Сафонова, Т.С.Скачкова, О.Ю.Сильвейстрова, Т.Н.Романюк, Г.А.Шипулин. Хабаровск, 2012. 22 с.
6. Преждевременные роды, как важнейшая проблема современного акушерства / Г.М.Савельева, Р.И.Шалина, М.А.Курцер, П.А.Клименко, Л.Г.Сичинава, О.Б.Панина, Е.Р.Плеханова // Акуш. и гин. 2012. Т.8, №2. С.4–10.
7. Серов В.Н. Особенности инфекции в акушерстве, гинекологии и перинатологии // РМЖ. 2006. Т.14, №1. С.2–5.
8. National, regional and worldwide estimates of preterm birth rates in the year 2010 with time trends since

1990 for selected countries: a systematic analysis and implications / H.Blencowe [et al.] // *Lancet*. 2012. Vol.379. P.2162–2172.

REFERENCES

1. Bel'kova Yu.A. *Farmateka* 2006; 14:59–66.
2. Bystritskaya T.S., Lutsenko M.T., Lysyak D.S., Kolosov V.P. Placental insufficiency. *Blagoveshchensk*; 2010 (in russian).
3. Vladimirova N.Yu., Chizhova G.V. Modern aspects of miscarriage and prematurity: guide. *Khabarovsk*; 2005 (in russian).
4. Ostrovskaya O.V. Intrauterine infections, clinical and morphological assessment of modern specific diagnosis: abstract of thesis... PhD of medical sciences. *Khabarovsk*; 2009 (in russian).
5. Ostrovskaya O.V., Ivakhnishina N.M., Vlasova M.A., Nagovitsyna E.B., Morozova O.I., Butko T.A., Shipulina O.Yu., Domonova E.A., Safonova A.P., Skachkova T.S., Sil'veystrova O.Yu., Romanyuk T.N., Shipulin G.A. The way of isolation of intrauterine infections in autopsy material from the dead fetuses and newborns: guideline. *Khabarovsk*; 2012 (in russian).
6. Savel'eva G.M., Shalina R.I., Kurtser M.A., Klimenko P.A., Sichinava L.G., Panina O.B., Plekhanova E.R. *Akusherstvo i ginekologiya* 2012; 8(2):4–10.
7. Serov V.N. *Russkiy meditsinskiy zhurnal* 2006; 14(1):2–5.
8. Blencowe H., Cousens S., Oestergaard M.Z., Chou D., Moller A.B., Narwal R., Adler A., Vera Garcia C., Rohde S., Say L., Lawn J.E. National, regional and worldwide estimates of preterm birth rates in the year 2010 with time trends since 1990 for selected countries: a systematic analysis and implications. *Lancet* 2012; 379:2162–2172.

Поступила 24.03.2015

Контактная информация

Наталья Михайловна Ивахнишина,
кандидат биологических наук, старший научный сотрудник
лаборатории молекулярно-генетических методов исследования,

НИИ охраны материнства и детства,
680022, г. Хабаровск, ул. Воронежская, 49.

E-mail: namiiv@list.ru

Correspondence should be addressed to

Natalia M. Ivakhnishina,

PhD, Senior staff scientist of Laboratory
of Molecular and Genetics Methods of Research,

Research Institute of Maternity and Childhood Protection,
49 Voronezhskaya Str., Khabarovsk, 680022, Russian Federation.

E-mail: namiiv@list.ru