

7. Шилко В.И. Методологические подходы к оценке факторов риска и диагностике заболеваний органов мочевой системы у детей, проживающих в условиях техногенного загрязнения окружающей среды крупного промышленного центра Среднего Урала / В.И.Шилко, В.Л.Зеленцова, Н.С.Журавлева // XI Международный экологический симпозиум «Урал атомный. Урал промышленный»: труды. – Екатеринбург, 2005. – С. 228 – 230.
8. IPCS (International Programme on Chemical Safety) Environmental Health Criteria 119 / Principles and methods for the assessment of nephrotoxicity associated with exposure to chemicals. - Geneva: WHO, 1991. – 266 P.
9. Nogawa K. Mortality study of inhabitants in a cadmium polluted area / K. Nogawa, S. Kawano, T.Okumura, T. Fujita, M. Nishi // Bull. Environm. Contam. Toxicol. – 1987. – V.38: – P.553 – 560.

*С.Н. Козлова, Ю.М. Микушина*

## **УРОГЕНИТАЛЬНЫЕ ИНФЕКЦИИ СЕМЬИ – КАК ПЕДИАТРИЧЕСКАЯ ПРОБЛЕМА ЗДОРОВЬЯ ПОТОМСТВА**

*Уральская государственная медицинская академия*

Проблема здоровья детей является главным вектором, где интегрируются усилия государства и академической науки.

Национальные проекты «Здоровье» и комплекс мероприятий на государственном уровне по стимулированию рождаемости в России должны предусматривать углубленное изучение причинно – следственных факторов, формирующих отклонения в здоровье детей, а следовательно, разработку комплекса медико – организационных мероприятий, нацеленных на раннюю диагностику и профилактику рождения здорового ребенка [1,3].

В Академическом медицинском центре «Семья и здоровое поколение» (1999–2008 гг.) последовательно разрабатывались исследования по изучению роли урогенитальных инфекций и их влияние на качество здоровья потомства, с последующим внедрением здоровьесберегающих технологий в педиатрии.

До настоящего времени, несмотря на выполненные исследования, недооценивается значимость инфекций, передающихся половым путем, на качество здоровья детей [1,4,6], а следовательно, отражает актуальность проблемы и необходимость продолжения научных исследований по совершенствованию профилактических технологий в рамках междисциплинарных комплексных исследований.

Цель работы - на основании мониторинга качества здоровья детей, рожденных в семьях с урогенитальными инфекциями, конкретизировать характер полиорганной патологии, предложить технологии ранней диагностики и их профилактики.

При выполнении работы сформулированы следующие задачи:

1. Уточнить особенности течения беременности у женщин с моноцитомегаловирусной и цитомегаловирусно – урогенитальных инфекции.
2. Оценить показатели физического развития и группы здоровья у детей, рожденных от матерей с урогенитальными инфекциями.
3. Изучить варианты формирования полиорганной патологии и частоту развития гипотиреоза, гепатита, поражения центральной нервной системы и функциональных расстройств у детей, рожденных от матерей с моно и микстовой герпетическо – хламидийных инфекциями.
4. Обосновать целесообразность комплексного обследования на этапе «мать-дитя-семья» с целью ранней диагностики и профилактики отклонений в состоянии здоровья детей.

#### **Материалы и методы исследования**

Комплексное обследование беременных и их потомства проводилось в Академическом медицинском центре «Семья и здоровое поколение» ГОУ ВПО УГМА ( директор, проф., д.м.н. Козлова С.Н.) с 2006 – 2008 гг.

Под наблюдением находилось 128 пациентов (64 пары) в системе «мать-дитя». При ранжировании групп выделены: первая группа (n=20) женщины, с индикацией и позитивными результатами CMV DNA + из уретры и шейки матки при обследовании в III триместре беременности и их потомство. Во вторую группу (n=44) включены женщины со смешанной урогенитальной инфекцией и выделением (DNA CMV + Ureapl.urealyticum, Chlam.trachomatis) из уретры и шейки матки и их потомство. Контрольную группу (n=30) составили здоровые женщины в III триместре беременности с отсутствием маркеров TORCH-комплекса и урогенитальных инфекций и их потомство.

Изучение течения беременности и родов в системе «мать-дитя» проведено в проспективно-ретроспективном исследовании в сроках гестации от 6 до 40 недель. Программа обследования беременных женщин включала молекулярно-генетический метод (ПЦР) диагностики урогенитальных инфекций с определением DNA CMV, Ureapl.urealyticum,

*Chlam.trachomatis* в биологических средах (из цервикального канала и слизистых уретры) с использованием оборудования «ДНК-технологии» амплификаторе «Терцик МС-2» (г. Москва) наборами «АмпиСенс».

Наблюдение за здоровьем потомства проводилось проспективно в течение года, с кратностью 1 раз в 3 месяца. Программа обследования детей включала оценку физического и нервно-психического развития, диагностику функционального состояния щитовидной железы с определением уровня ТТГ, сТ4, сТ3, антител к тканям щитовидной железы методом иммуноферментного анализа (ИФА) на аппарате STATFAX 303+, тест системами «Вектор-Бест».

Физическое развитие детей оценивалось по центильным таблицам, группы здоровья согласно приказу Минздрава России № 621 от 30 декабря 2003 года.

Обработка полученных данных произведена методом вариационной статистики с вычислением средних величин (M), ошибки средней (m), квадратного отклонения ( $\delta$ ). Проверка гипотезы о равенстве двух средних произведена с помощью t-критерия Стьюдента и непараметрических методов.

### **Результаты исследования и их обсуждения**

Проведенное исследование у пациентов в системе «мать – дитя» выявило, что у женщин во время беременности (n=64) при ПЦР исследовании мазков с цервикального канала и со слизистой уретры обнаружены: CMV DNA + у 31,25 %, *mixt* (цитомегаловирусно-уеаплазмо-хламидийная инфекция) – 68,75 %. В контрольной группе беременных женщин отсутствовали маркеры TORCH-комплекса и урогенитальных инфекций.

При сравнении данныхотяощенного течения беременности (таблица 1), получены достоверные различия в частоте осложненного течения беременности с развитием угрозы невынашивания, которая наблюдалась у 35 % с моноцитомегаловирусной урогенитальной инфекцией и 36,3 % с микстовой, достоверность различий ( $p_{2,3} < 0,001$ ) превышала значения контрольной группы, где данная патология отсутствовала. Фетоплацентарная недостаточность регистрировалась у 20,5 % женщин со смешанной урогенитальной инфекцией по сравнению с здоровыми женщинами (0 %), у которых отмеченные расстройства не выявлялись ( $p < 0,001$ ). У 34 % женщин во время беременности с наличием *mixt* инфекции осложненное течение характеризовалось развитием гестационного пиелонефрита ( $p < 0,001$ ), частота регистрации которого в 10 раз превышала показатели контрольной группы. Изучение сроков родоразрешения в изучаемых группах беременности не выявила достоверных различий.

Таблица 1

**Особенности течения беременности у женщин с урогенитальной цитомегаловирусной инфекцией, %**

Течение беременности	Группы обследованных женщин						p1	p2	p3
	CMV DNA + из уретры и шейки матки n = 20		Mixt ( CMV + Ureapl., Ch.tr.) из уретры и шейки матки n = 44		Контрольная группа, с отсутствием маркеров инфекции n = 30				
	n	%	n	%	n	%			
Угроза невынашивания	7	35	16	36,3	0	0	>0,05	<0,001	<0,001
Токсикоз I половины беременности	10	50	20	45,5	10	33,3	>0,05	>0,05	>0,05
Гестоз	5	25	12	27,3	3	10	>0,05	>0,05	>0,05
Хроническая фетоплацентарная недостаточность	2	10	9	20,5	0	0	>0,05	>0,05	<0,001
Патологическая прибавка в весе >10 кг	6	30	7	15,9	2	6,6	>0,05	<0,05	>0,05
Гестационный пиелонефрит	4	20	15	34	1	3,3	>0,05	>0,05	<0,001
Анемия	15	75	25	56,8	3	10	>0,05	<0,001	<0,001

p1 – достоверность между CMV DNA + из уретры и шейки матки и Mixt ( CMV + Ureapl., Ch.tr.) из уретры и шейки матки

p2 - достоверность между CMV DNA + из уретры и шейки матки и контрольной группой, с отсутствием маркеров инфекции

p3 – достоверность между Mixt ( CMV + Ureapl., Ch.tr.) из уретры и шейки матки и контрольной группой, с отсутствием маркеров инфекции

Оценка качественных показателей здоровья детей, рожденных женщинами с урогенитальными инфекциями (таблица 2) позволила констатировать достоверное увеличение рождения детей в I и II группах (20 % и 15,9 %) с массой тела у новорожденных (2000,0 -

2499,0),  $p2.3 < 0.05$ . Обращает внимание, что моно и смешанные микстовые урогенитальные инфекции, диагностируемые у матерей, повышают риск рождения детей с низкой оценкой по шкале Апгар. При этом 15 % и 15,9 % новорожденных переводились в отделение реанимации и интенсивной терапии, а 20,5 % и 25 % в отделения патологии новорожденных, превышая в 25 раз значения контрольной группы, где дети не нуждались в оказании реанимационных мероприятий и переводе в профильные отделения.

Таблица 2

**Особенности неонатального периода у новорожденных детей, родившихся от матерей с урогенитальной цитомегаловирусной инфекцией, %**

Клинические проявления неонатального периода	Группы детей от матерей с урогенитальной инфекцией						p1	p2	p3
	CMV DNA + из уретры и шейки матки n = 20		Mixt ( CMV + Ureapl., Ch.tr.) из уретры и шейки матки n = 44		Контрольная группа, с отсутствием маркеров инфекции n = 30				
	n	%	n	%	n	%			
Масса тела при рождении:									
2000,0 – 2499,0	4	20	7	15,9	0	0	>0,05	<0,05	<0,05
2500,0 – 2900,0	12	60	18	40,9	13	43,3	>0,05	>0,05	>0,05
> 3000,0	4	20	19	43,2	17	56,7	<0,05	<0,001	>0,05
Оценка по шкале Апгар: 3 – 5 баллов	2	10	4	9,1	0	0	>0,05	>0,05	<0,05
6 – 7 баллов	8	40	14	31,8	2	6,7	>0,05	<0,001	<0,001
8 – 9 баллов	10	50	26	59,1	28	93,3	>0,05	<0,001	<0,001
гипербилирубинемия	11	55	27	61,4	6	20	>0,05	<0,05	<0,05
Перевод в стационар ( ОПН )	5	25	9	20,5	0	0	>0,05	<0,001	<0,001
Дети, находившиеся на ИВЛ	3	15	7	15,9	0	0	>0,05	<0,05	<0,05

p1 – достоверность между CMV DNA + из уретры и шейки матки и Mixt ( CMV + Ureapl., Ch.tr.) из уретры и шейки матки

p2 – достоверность между CMV DNA + из уретры и шейки матки и контрольной группой, с отсутствием маркеров инфекции

p3 – достоверность между Mixt ( CMV + Ureapl., Ch.tr.) из уретры и шейки матки и контрольной группой, с отсутствием маркеров инфекции

Следует отметить высокую частоту выявления гипербилирубинемии у детей, рожденных от матерей с урогенитальными моно и микстовыми инфекциями, частота обнаружения

которой достигает 55% и 61,4 % соответственно, при этом затяжной характер желтухи более трех недель констатирован у 27,2 % при моноцитомегаловирусной и 25,9 % смешанной инфекцией. В контрольной группе «мать-дитя» с отсутствием урогенитальных инфекций у беременных гипербилирубинемия регистрировалась в 2,5 и 3 раза реже (20 %) и у детей не наблюдались желтухи с пролонгированными сроками выявления ( $p_{2,3} < 0,05$ ). В динамике у детей выявлялись симптомы гепатита (таблица 4), сроки развития которого колебались: до 1 мес. – 21,6%, 1,1-3 мес. – 32,4%, 3,1-6 мес. – 45,9%. Отмечалась высокая достоверность развития гепатита при сравнении групп детей, рожденных от матерей с урогенитальной инфекцией (50% и 52,3 %), и контрольной группой без проявлений гепатита,  $p_{2,3} < 0,001$ . У 20% детей первых шести месяцев, рожденных от матерей с DNA позитивной цитомегаловирусной инфекцией регистрировалась активная репликация цитомегаловируса, что подтверждалось индикацией DNA CMV в крови. У 31,8% детей, рожденных от матерей с цитомегаловирусно-уреаплазменно-хламидийной инфекцией, подтверждалась активная репликация CMV с выявлением DNA CMV в крови. Со стороны биохимических показателей в обеих группах отмечалось повышение общего билирубина, более высокие значения АСТ и АЛТ, у детей от матерей с микстовой инфекцией регистрировались более высокие значения щелочной фосфатазы по сравнению с моноинфекцией ( $p < 0,05$ ) и контрольной группой ( $p < 0,001$ ). Снижение общего белка отмечалось в обеих изучаемых группах по сравнению с контрольной группой с отсутствием гепатита, что свидетельствует о нарушении белково-синтетической функции печени.

Дети, рожденные в семьях с урогенитальными инфекциями, формируют полиорганную патологию с поражением центральной нервной системы (75 % и 45 %) при моно и микстовой цитомегаловирусно – хламидийной инфекции, имеют низкие параметры физического развития, что подтверждается формированием гипотрофии 40 % и 27,3 % ( $p_{2,3} < 0,001$ ) по сравнению с данными контрольной группы. У подавляющего большинства детей регистрируется дисбиоз кишечника, частота формирования которого в десять и шесть раз выше показателя у здоровых детей.

Клинические симптомы (сухость кожных покровов, макроглоссия и функциональные расстройства кишечника в виде запоров) отмечаются чаще у потомства матерей, страдающих урогенитальными инфекциями (таблица 3), что являлось основанием для углубленного обследования функционального состояния щитовидной железы. Нами установлено развитие гипотиреоза у 45 % детей, рожденных женщинами с урогенитальной CMV-инфекцией и у 40,9 % от матерей с цитомегаловирусно-хламидийной инфекцией ( $p_{2,3} < 0,001$ ). При расшифровке диагноза отмечались проявления врожденного гипотиреоза у 33,3 % в первой

группе детей, рожденные от матерей с моноцитомегаловирусной инфекцией. Во второй группе частота врожденного гипотиреоза составляла 44,4 %.

Таблица 3

**Биохимические показатели крови у детей, рожденные от матерей с урогенитальными инфекциями, М±m**

Биохимические показатели крови	Группы детей, рожденные от матерей с урогенитальными инфекциями			p1	p2	p3
	CMV DNA + из уретры и шейки матки n = 20	Mixt ( CMV + Ureapl., Ch.tr. и др. инфекции) из уретры и шейки матки n = 44	Контрольная группа. с отсутствием маркеров инфекции n = 30			
Общий белок, г/л	68,6±2,06	61,1±1,8	76,9±1,2	<0,05	<0,001	<0,001
Алт. МЕ/л	38,6±4,15	41,4±2,4	22,3±1,62	>0,05	<0,001	<0,001
Аст. МЕ/л	50,3±5,1	58,9±3,2	26,2±1,7	>0,05	<0,001	<0,001
Щелочная фосфатаза, МЕ/л	307,9±34	441,4±38,4	220,8±15,5	<0,05	<0,05	<0,001
Тимоловая проба, ед.	1,6±0,12	2,25±0,27	1,2±0,08	<0,05	<0,001	<0,001
Билирубин общий, ммоль/л	14,7±1,12	20,2±0,68	9,76±0,7	<0,001	<0,001	<0,001

p1 – достоверность между CMV DNA + из уретры и шейки матки и Mixt ( CMV + Ureapl., Ch.tr. и др. инфекции) из уретры и шейки матки

p2 - достоверность между CMV DNA + из уретры и шейки матки и контрольной группой, с отсутствием маркеров инфекции

p3 – достоверность между Mixt ( CMV + Ureapl., Ch.tr. и др. инфекции) из уретры и шейки матки и контрольной группой, с отсутствием маркеров инфекции

При оценке физического развития детей получены достоверные различия низкого развития, которые наблюдались у 45 % потомства, от матерей с моноцитомегаловирусной урогенитальной инфекцией и 27,3 % с микстовой инфекцией, и превышали значения у детей контрольной группы, родившиеся от здоровых матерей. Преобладало физическое развитие, соответствующее средним показателям и в 2,5 и 3 раза превышало показатели развития детей, появившиеся в семьях с урогенитальными инфекциями, по сравнению с I и II группой (25 % и 22,7 %), p2,3 <0,001.

Следует отметить, что в анамнезе детей из семей с моноцитомегаловирусной инфекцией 15 % имели IV группу здоровья, а при смешанной урогенитальной инфекцией 27.2 %. То есть каждый четвертый ребенок формировал IV группу с развитием инвалидности.

Таким образом, представленные научные данные по оценке здоровья детей, рожденных от матерей с урогенитальными инфекциями, позволяют верифицировать формирование сочетанной патологии центральной нервной системы, щитовидной железы (гипотиреоз) и поражения печени (гепатит). Вышеизложенное позволяет рекомендовать включение в программу обследования детей, рожденных от матерей с урогенитальными инфекциями, для ранней диагностики отклонений в состоянии здоровья детей комплекса биохимических показателей крови (уровень билирубина, АСТ, АЛТ, ГГТП, щелочная фосфатаза, общий белок), молекулярно-генетических методов (PCR) исследования для расшифровки этиологии гепатита и оценки функции щитовидной железы (ТТГ, Т3, Т4, АТ-ТПО) не только в неонатальном скрининге, но и в первое полугодие жизни ребенка.

#### Литература

1. Заплатников А.Л., Коровина Н.А. Внутриутробные инфекции: диагностика, лечение, профилактика // Лечащий врач. 2005. № 8. – С.54-62.
2. Мельниченко Г.А., Лесникова С.В. Особенности функционирования щитовидной железы во время беременности // Актуальные вопросы гинекологии. 2002. Т.1, № 2.- С.49-51.
3. Мурашко Л.Е., Фанченко Н.Д. и др. Профилактика йододефицитных заболеваний во время беременности // Русский медицинский журнал. 2003. Т.11, № 1.- С. 10-11.
4. Афонина Н.М. Заболеваемость детей ЦМВИ в Москве / Н.М. Афонина // Актуальные вопросы инфекционной патологии у детей [Текст]: материалы IV конгресса педиатров-инфекционистов России, М., 2005. - С.24.
5. Веденеева Г.Н. Состояние и последующее развитие новорожденных детей от матерей с цитомегаловирусной инфекцией [Текст] / Г.Н. Веденеева, Б.А. Фоменко, И.И. Евсюкова // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 1997. –Вып.42, №3. – С.25-29.
6. Володин Н.Н. Протоколы диагностики, лечения и профилактики внутриутробных инфекций у новорожденных детей [Текст] / Н.Н. Володин, А.Г. Антонов, М.В. Базарова. - М.: ГОУ ВУНМЦ МЗ РФ, 2001. - 96с.
7. A wider role at congenital cytomegalovirus infection in sensorineural hearing loss [Text] / M. Barb, S. Binda, S. Caroppo, J.I. Harper // *Pediatr. Infect. Dis.* – 2003. – Vol.22. – P.39-42.
8. Drew W.L. Herpesviridae: cytomegalovirus [Text] / W.L. Drew // *Laboratory diagnosis of infectious diseases, principles and practice* / Eds. E.H. Lennette, P. Halonen, F.A. Murphy. - New York: Springer-Verlag, 1988. -.P.47-260.