

ключили, что они во многих случаях были неблагоприятными и предрасполагали к возникновению инфекционно-воспалительных заболеваний начиная с первых дней жизни детей.

ЛИТЕРАТУРА

1. Гуртовой Б. Л., Анкирская А. С., Ванько А. В., Бубнова И. Н. Акуш. и гин. — 1994. № 4. — С. 2—26.
2. Гуртовой Б. Л., Анкирская А. С. Инфекции плода, новорожденного и околоплодной среды: Тез. докл. науч.-практ. конф. 27—28 ноября 1997. — Красноярск, 1997. — С. 35—36.
3. Ковчур П. И., Самородинова Л. А. Там же. — С. 46—48.

УДК 616.988:612.017+575.191:616.233/.24—002—085.33:618—091.618.36

ПРОГНОЗ РИСКА ФОРМИРОВАНИЯ БРОНХОЛЕГОЧНОЙ ПАТОЛОГИИ И ИММУНОЛОГИЧЕСКОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ У ДЕТЕЙ, РОЖДЕННЫХ ОТ МАТЕРЕЙ С УРОГЕНИТАЛЬНЫМИ ИНФЕКЦИЯМИ

С. Н. Козлова, Г. А. Спирина, О. Б. Плеханов, С. С. Аверьянова, Е. В. Бредихина, Н. Н. Мухина, И. Я. Смородинская

Уральская государственная медицинская академия,
г. Екатеринбург

Серьезную проблему для зарубежных и национальных служб здравоохранения составляет рост заболеваний, передающихся половым путем. По данным ВОЗ, прогнозировалось ежегодное выявление 250 млн. новых случаев заболеваний, но реальные темпы опережают прогноз рабочей группы. Неуклонно возрастает частота уrogenитального хламидиоза в Российской Федерации. Недооценка роли уrogenитальных инфекций в семье, внутриутробных инфекций и TORCH-синдрома, представленного широким спектром инфекций с вертикальным механизмом передачи от матери плоду, в который включены вирусы герпеса (HSV 1, 2 типа), цитомегаловирусная инфекция (CMV), краснуха, вирус папилломы человека, парвовирусы, гриппа, энтеровирусы, аденовирусы, а также комплекс уrogenитальных инфекций (хламидиоз, уреаплазмоз, микоплазмоз и их ассоциации), серьезно отразились на качественных показателях здоровья женщин и их потомства.

Аналитическая оценка качественных показателей здоровья детей г. Екатеринбурга с 1991 по 1996 гг. позволяет констатировать увеличение частоты патологии органов дыхания в 4 раза, синдрома дыхательных расстройств в 2,5 раза, частоты асфиксий

в родах с 59,2% в 1990 до 264,5% в 1996 году. В новых социально-экономических условиях необходимо формирование и внедрение перспективных и профилактических программ для решения стратегических проблем в области здравоохранения по формированию здоровья нации. Комплексные научные исследования, выполненные в 1994—1998 гг., позволили предложить концепцию формирования TORCH-ассоциированной патологии и определить их значимость в развитии полиорганной симптоматики у матери и ребенка [1, 2].

Отсутствие четких представлений об этиологии и генезе повреждения бронхолегочной ткани затрудняет разработку стратегии профилактики, выбора показаний для обоснованного назначения антибактериальных противовирусных и иммуномодулирующих препаратов. В настоящее время доказано, что эпителиальные клетки имеют рецепторы к бактериям с возрастанием их количества при вирусных инфекциях. Цитомегаловирусная инфекция имеет тропизм к эпителию альвеол и альвеолярным макрофагам, вызывая развитие метаплазии пневмоцитов 2 типа, продуцирующих сурфактант с 20—24 недели внутриутробного периода. Воздействие микоплазменной инфекции, токсоинов грамотрицательной флоры инактивирует продукцию сурфактанта. Взаимосвязь поражения бронхолегочной патологии с иммунной системой отмечена у 32% пациентов с дефектами в гуморальном звене иммунитета и выявлением бронхоэктазов; развитие обструктивного синдрома у детей с выявлением гиперплазии тимуса. По литературным данным, у детей с выделением вирусов гриппа А, В, парагриппа, RS-инфекции, уровень IgE не отличается от группы без выделения вирусов, однако в некоторых работах подтверждается роль вируса RS в гиперпродукции IgE и лейкотриена — C₄, в секрете новорожденных при респираторно-синцитиальной инфекции. Разрабатываются критерии прогноза формирования рецидивирующих обструктивных заболеваний у детей, у детей с отсутствием секреторного IgA. Появились единичные публикации о влиянии *Ureaplasma urealyticum* на развитие хронических заболеваний легких у детей. Целью настоящего исследования явилось определение роли оппортунистических и урогенитальных инфекций и их ассоциаций в формировании акушерской патологии матери, влияние их на гистогенез легких плода в эмбриональный период, структуру патологии органов дыхания у детей раннего возраста, риск формирования вторичных иммунодефицитных состояний и оценка эффективности превентивной терапии макролидами на этапе беременности, интерферонотерапии в иммунореабилитации пациентов с рецидивирующими обструктивными бронхитами.

Изучены легкие 20 плодов человека в сроке беременности 19—20 недель, погибших в результате искусственного прерывания беременности. Применялись морфометрические и гистологические методы исследования легких с окраской срезов гематоксилином и эозином; пикрофуксином по Ван-Гизону.

В результате проведенного исследования в легких плодов при внутриутробной инфекции выявлены: тканевая дисплазия; кровоизлияния и отек плевры; гнойно-фибринозный плеврит в 15 наблюдениях (75%); врожденная десквамативная и интерстициальная пневмония в 10 наблюдениях (50%); бронхит в 15 наблюдениях (75%); гиперплазия бронхассоциированной лимфоидной ткани (БАЛТ). Железистые структуры расположены по периферии долей легкого, выставлены кубической формы недифференцированными альвеолоцитами, с крупным ядром, расположенным апикально, и широкой светлой цитоплазмой. Междольковые прослойки отечные, толщиной $0,04 \pm 0,004$ мм, инфильтрированы воспалительными клетками. Сосуды полнокровны, стенки бронхиальных артерий утолщены. В верхней и нижней долях правого легкого и в верхней доле левого легкого выявлена бронхассоциированная лимфоидная ткань (БАЛТ). Бронхиальное дерево к этому сроку беременности сформировано. В просвете бронхов всех порядков эпителий десквамирован, в просвете определяются лейкоциты и чешуйки амниотической жидкости. В просвете «желез» и каналов обнаруживаются нити фибрина, полиморфноядерные лейкоциты. При беременности, осложненной внутриутробной инфекцией в легких, выявляется десквамация эпителия, дисплазия, а строение легочной ткани опережало гестационный срок, отражая ускорение дифференцировки легочной ткани, ткани плода с одновременной гипоплазией ворсин плаценты и обнаружения воспаления экстраплацентарных оболочек в виде амнионита, субхорионита. Представленные морфологические результаты подтверждают формирование интерстициальных пневмоний в ранние сроки (16—19 недель) беременности.

В течение пяти лет проводился мониторинг здоровья женщин. По данным обследования 4453 женщин в Центре лабораторной диагностики болезней матери и ребенка, у 12,9% диагностирован уrogenитальный хламидиоз, уреаплазмоз у 30,1%, микоплазмоз у 8,8%, цитомегаловирусная инфекция у 14,1%. Хламидийная инфекция подтверждена у 11,1% детей, цитомегаловирусная — у 11,8%, герпетическая — у 14,7%. У женщин с хроническим кольпитом уреаплазмоз обнаруживался у 55,3%, хламидиоз — у 39% обследованных женщин.

Этиологическая расшифровка маркеров TORCH проводилась у женщин в период беременности с индикацией хламидий, герпеса, уреаплазмы, микоплазмы, цитомегаловируса и их ассоциаций из уретры и шейки матки методами ДОТ-гибридизации и цепной полимеразной реакции-PCR. У женщин и их потомства одновременно проводили обнаружение антител IgG, IgM к CMV, HSV, хламидиям, у детей дополняли исследование — индикацией хламидий с верхних дыхательных путей, с конъюнктивы глаз, в моче.

Изучение особенностей течения беременности и состояния здоровья детей проводилось в 4 группах: I группу составили женщины, страдающие в период беременности микстовой уrogenитальной цитомегаловирусно-герпетическо-хламидийной инфекцией (21 пациент), II группу — женщины с цитомегаловирусной уrogenитальной инфекцией (17 пациенток), III группу — с уреаплазменной инфекцией (19 пациенток).

Беременность у женщин с микстовой уrogenитальной инфекцией имела осложненное течение у 95,2%, угроза прерывания в ранние сроки 5—8 недель наблюдалась у 23,8% пациенток, в 9—12 недель — у 38,1%, более 20 недель — у 38,15%, гестоз у 19%. Отягощенный акушерско-гинекологический анамнез имели 52,4% женщин с указанием на эрозию шейки матки и кольпит. Привычное невынашивание регистрировалось у 19% женщин, при этом треть беременных страдала хроническим пиелонефритом. Этиологическая расшифровка данной патологии отсутствовала, а прицельно собранный анамнез позволил констатировать манифестные проявления хронической герпетической персистирующей инфекции у 24% женщин. При моноцитомегаловирусной уrogenитальной инфекции в период беременности угроза прерывания отмечена у 40% женщин: в I триместре у 33%, во II и III триместре у трети обследованных, гестоз зарегистрирован у 26,6%, обострение герпеса у 6,7%, преждевременные роды у 20%, привычное невынашивание у 13,3%, у трети женщин пиелонефрит.

Уреаплазменная уrogenитальная инфекция проявлялась в период беременности угрозой невынашивания и гестозом у 36,4% женщин, обострение герпетической инфекции наблюдалось у 27,3%, преждевременные роды у 45,4%, пиелонефрит зарегистрирован у 18,2%, каждая 2-я женщина страдала кольпитом и эрозией шейки матки. Хламидийная уrogenитальная инфекция у беременных проявлялась увеличением частоты гинекологических заболеваний у 66%, привычного невынашивания в ранние сроки у 73%, бесплодия в анамнезе у 26,4%, частоты гестоза у 66,6%, фетоплацентарной не-

достаточности у 50%, обострения гестационного пиелонефрита у 16,7% женщин.

Мониторинг состояния здоровья потомства детей, рожденных от матерей с вышеперечисленными урогенитальными инфекциями, позволил констатировать возрастание частоты патологии органов дыхания в 10 раз (46% против 4% в контрольной группе). В структуре патологии детей, рожденных от матерей с микстовой урогенитальной инфекцией, отмечалось более тяжелое состояние в периоде новорожденности. В первые часы жизни 33,3% детей были переведены на ИВЛ с длительностью вентиляции легких $11,7 \pm 1,0$ дней, синдром дыхательных расстройств диагностирован у 5%, осложненное течение с развитием пневмонии отмечено у 14%, асфиксия в родах встречалась у 27% новорожденных. Дети переводились в 43% в инфекционные и соматические стационары, где у 38,5% выявлено кровоизлияние, у 9,5% — отек — набухание головного мозга. Оценка по шкале Апгар выявила асфиксию 1—3 балла у 27,2% новорожденных, 4—7 баллов у 63,6%, 8—9 баллов у 9,2%. На первом году жизни 47,6% детей формировали рецидивирующий обструктивный бронхит с трансформацией в бронхиальную астму (16%). У 62% детей имели место частые острые респираторные вирусные инфекции, как клиническое проявление иммунологической недостаточности.

Дети, рожденные от матерей с урогенитальной моноцитомегаловирусной инфекцией в три раза реже переводились на ИВЛ — 13,3% ($P < 0,05$) с длительностью вентиляции легких $1,0 \pm 0,2$ дня, у 20% наблюдалась асфиксия в родах. При оценке по шкале Апгар до 2 баллов — 20% детей, до 7 баллов — 60%, 8 баллов — 20%. На первом году жизни у трети детей развивался рецидивирующий обструктивный синдром, у 26,6% — пневмония. Лишь 20% детей при моноцитомегаловирусной инфекции переводились в соматический стационар, имея кровоизлияние (13,2%), отек — набухание головного мозга (13,2%). Дети, рожденные от женщин с уреоплазмозом, переводились в стационары города и имели кровоизлияние в головной мозг (18%), из них у трети на первом году регистрировался рецидивирующий бронхит. Наблюдение за новорожденными, родившимися от матерей с урогенитальным хламидиозом констатировало наличие инфекции у 87%, 33% новорожденных переводились в профильные стационары, в 8 раз чаще в этой группе развивалась пневмония, а частота респираторного хламидиоза с коклюшеподобным синдромом и офтальмохламидиозом отмечена у 50% обследованных детей.

Уточнение перинатальных аспектов анамнеза детей, находившихся в реанимационном отделении, показало, что осложненное течение беременности регистрировалось у 51,2% женщин с развитием длительного безводного периода (21,2%) и преждевременными родами (24,3%), что косвенно подтверждает роль инфекций в формировании патологии матери и ребенка. Высокий риск перинатальной передачи TORCH-инфекций от матери к плоду и новорожденному, достигающий 50—80%, и доказанная роль урогенитальных инфекций в формировании патологии органов дыхания детей раннего возраста явились основанием к внедрению ро-
вамицина, эритромицина для лечения 22 беременных женщин. Контрольную группу составили 20 беременных, не получавших этиотропной терапии.

В группе новорожденных, матери которых не получали терапию макролидами, у 19 детей (95%) обнаружены хламидии с последующим формированием иммунологической недостаточности и патологии органов дыхания у 66,7%, пневмония зарегистрирована у 13,7%. Назначение беременным ро-
вамицина, моделирующего влияние на клеточное звено через систему цитокинов (интерлейкина — 6), обеспечивало элиминацию антигена у 90%. Лишь у одного ребенка отмечен сомнительный результат на хламидии. После курса эритромицина, проведенного у беременных, ни у одного новорожденного не выявлены хламидии методом ДНК-зондовой гибридизации.

В группе детей раннего возраста, рожденных от матерей с урогенитальным хламидиозом, назначалась ранняя терапия в комбинации ро-
вамицина (в дозе 1,5 млн. на 10 кг массы) курсом до 10 дней с лейкоинтерфероном (5000 ЕД внутримышечно через 2 дня, курс составил 4 инъекции). После курса терапии отмечено возрастание Тфч-лимфоцитов ($0,6 \pm 0,09$) до $1,0 \pm 0,05$ ($P < 0,002$), нормализация фагоцитоза ($0,2 \pm 0,01$) до $0,4 \pm 0,2$ ($P < 0,001$), снижение показателей иммунопатологического процесса, опосредованного IgE и ЦИК, до нормы (соответственно $62,0 \pm 8,4$ до $48,2 \pm 8,8$ ($P < 0,001$), $54,1 \pm 5,3$ до $15,0 \pm 2,1$ ($P < 0,002$) с одновременной нормализацией уровня Тфр-, Тфч-лимфоцитов. Данная терапия обеспечивает у всех больных элиминацию возбудителя в отличие от монотерапии ро-
вамицином, где освобождение отмечено лишь у 82% детей и сопровождалось одновременным увеличением Тфч-лимфоцитов и завершенности фагоцитоза.

Таким образом, проведенные исследования позволили показать значение вертикального механизма передачи для увеличения риска развития патологии органов дыхания, доказать триггерную роль герпетической, цитомегаловирусной, хламидийной, уреоплазменной инфекций в развитии иммунопатологического процесса реактивного и иммунокомплексного типа. Эффективность превентивных технологий и ранняя реабилитация позволят решить стратегические вопросы по формированию здоровой нации.

Выводы:

1. Мониторинг за здоровьем беременных женщин на TORCH-маркеры и урогенитальные инфекции позволил установить развитие угрозы прерывания беременности у 95% с микстовой цитомегаловирусно-герпетическо-хламидийной ассоциацией, у 40% при моноцитомегаловирусной инфекции, у 36,4% — при уреоплазменной и хламидийной инфекциях.

2. Дети, рожденные от матерей с урогенитальными вирусными (HSV, CMV), хламидийной, уреоплазменной инфекциями в 10 раз чаще формируют патологию органов дыхания с развитием бронхообструктивного синдрома с трансформацией в бронхиальную астму и рецидивирующий бронхит.

3. Наиболее тяжелые клинические формы с длительной ИВЛ, кровоизлияниями в головной мозг, гипоксией и асфиксией наблюдаются у детей, рожденных от матерей с цитомегаловирусно-герпетическо-хламидийными урогенитальными инфекциями.

4. Потомство детей, рожденных от матерей с урогенитальными инфекциями, имеет клинические маркеры иммунологической недостаточности, формируя популяцию с более низкими качественными показателями здоровья.

5. Раннее применение ровамицина и эритромицина в период беременности снижает риск развития бронхолегочной патологии, ассоциированной с хламидиозом и уреоплазмозом.

6. Внедрение терапии ровамицином в комбинации с цитокинами (лейкинферон) нивелирует иммунопатологический процесс реактивного и иммунокомплексного типа, обеспечивая качество здоровья детей.

7. При беременности, осложненной внутриутробной инфекцией в сроки 16 недель строение легочной ткани плода опережает гестационный срок дифференцировки и выявляет тканевую дисплазию, гнойно-фибринозный плеврит, интерстициальную пневмонию, гиперплазию бронхассоциированной ткани, гипоплазию ворсин плаценты.

8. Современная стратегия методологических подходов, обеспечивающих рождение здорового поколения, должна быть направлена на раннюю диагностику, лечение и профилактику TORCH-инфекций, предотвращая формирование хронической бронхо-легочной патологии, ассоциированной с внутриутробными инфекциями.

ЛИТЕРАТУРА

1. Козлова С. Н., Бейкин Я. Б., Ахметова Л. И., Зыкова С. Н. Новые концептуальные подходы в разработке стратегии формирования здоровья детей, рожденных от матерей с TORCH-ассоциированной патологией и урогенитальными инфекциями // Вестник уральской государственной медицинской академии под ред. А. П. Ястребова. — 1998. — Вып. 7. — С. 74—82.
2. Козлова С. Н., Спирина Г. А., Ожиганова И. Н., Мухина Н. Н., Плеханов О. Б. Интегральные подходы к клинко-морфологической концепции формирования патологии органов дыхания при внутриутробных инфекциях // Морфологические проблемы пульмонологии. Материалы Всероссийского симпозиума (15—16 сентября). Саратов. — 1998. — С. 47—48.

УДК 618.3—008.6:616.13—001

ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЕ, ДИАГНОСТИЧЕСКОЕ И ПРОГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ КОНЦЕНТРАЦИИ СЫВОРОТОЧНОГО ИММУНОГЛОБУЛИНА Е И АНТИЭНДОТЕЛИАЛЬНЫХ АНТИТЕЛ У НОВОРОЖДЕННЫХ С СИНДРОМОМ ЗАДЕРЖКИ РАЗВИТИЯ ПЛОДА И ИХ МАТЕРЕЙ

*Д. м. н. И. С. Липатов, к. м. н. Н. А. Якимова,
к. м. н. В. И. Купаев, Ю. В. Тезиков*

Самарский государственный медицинский университет,
кафедра акушерства и гинекологии лечебного факуль-
тета, г. Самара

Работы последних лет показывают тесную связь синдрома задержки развития плода (СЗРП) с сосудистыми нарушениями во время беременности (3). Не вызывают сомнения общие патогенетические механизмы развития таких осложнений, как гестоз, фетоплацентарная недостаточность, СЗРП (2). Авторы работы в качестве раннего доклинического этапа беременности, осложненной указанной патологией, выделяют сосудистый синдром беременных, который имеет свою клиническую и инструментально-лабораторную характеристики (3).