

Значение врожденных вирусных инфекций как причины перинатальной и младенческой смертности

Л.А.Нисевич¹, А.Г.Талалаев^{1,2}, Л.Н.Каск³, Т.С.Парсегова², Е.А.Туманова²,
О.В.Миронюк³, А.А.Куш⁴, А.А.Меджидова⁴

¹Научный центр здоровья детей РАМН, Москва;

²Российский государственный медицинский университет, Москва;

³Морозовская детская городская клиническая больница, Москва;

⁴НИИ вирусологии им. Д.И.Ивановского РАМН, Москва

В статье представлены результаты патологоанатомического исследования 451 плода, умерших новорожденных и детей, умерших на 1 году жизни. Установлено, что непосредственной причиной смерти в перинатальном и младенческом возрасте являются расстройства, связанные с продолжительностью беременности и ростом плода; дыхательные нарушения, характерные для перинатального периода (в том числе врожденные пневмонии); геморрагические и гематологические нарушения у плодов и новорожденных. Однако необходимо отметить, что непосредственная причина смерти крайне редко является единственной. Основной причиной болезни плода и новорожденного и смерти в перинатальном и младенческом возрасте является врожденная генерализованная вирусная инфекция смешанной этиологии, во многом определяющая структуру заболеваемости и смерти. Об этом свидетельствуют и изменения в тимусе плодов и умерших новорожденных. Выкидыши, мертворождение, преждевременные роды, поражение бронхолегочной системы, геморрагические и другие нарушения, как правило, являются следствием, проявлением или осложнением основного заболевания.

Ключевые слова: плод, врожденные инфекции, состояния перинатального периода, смерть

The role of congenital viral infections as causes of perinatal and infantile mortality

L.L.Nisevich¹, A.G.Talalaev^{1,2}, L.N.Kask³, T.S.Parsegova², E.L.Tumanova²,
O.V.Mironyuk³, A.A.Kushch⁴, A.A.Medzhidova⁴

¹Scientific Center of Children's Health, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow;

²Russian State Medical University, Moscow;

³Morozov Pediatric Municipal Clinical Hospital, Moscow;

⁴D.I.Ivanovsky Research Institute of Virology, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

The article presents the results of a pathologoanatomic investigation of 451 fetuses, dead newborns and infants who died during the first year of life. It was established that the ultimate cause of death at the perinatal and infantile age were disorders related to the duration of pregnancy and growth of the fetus; respiratory disorders characteristic of the perinatal period (including congenital pneumonia); hemorrhagic and hematologic abnormalities in fetuses and newborns. It should be pointed out, however, that the ultimate cause of death is rarely the only one. The basic causes of diseases of the fetuses and newborns and of perinatal and infantile mortality was congenital generalized viral infection of mixed etiology, which determined the structure of morbidity and mortality in many respects. This was also indicated by changes in the thymus of fetuses and dead newborns. Miscarriages, perinatal mortality, premature labor, impaired bronchopulmonary system, hemorrhagic and other disorders were, as a rule, consequences, manifestations or complications of the basic disease.

Key words: fetus, congenital infections, perinatal conditions, death

Не вызывает сомнения, что «отдельные состояния, возникающие в перинатальном периоде» (МКБ), являются ведущей причиной перинатальной и младенческой смертности. Однако неоднократно приходится сталкиваться с тем, что при анализе причин смертности это понятие тра-

ктуеться весьма произвольно, и не всегда ясно, что именно в него включается. Например, выделяют болезни органов дыхания (иногда отдельной строкой отмечаются врожденные пневмонии), недоношенность, которые сопоставляются с состояниями перинатального периода, с внутриутробными инфекциями и с пороками развития. Такие сопоставления являются некорректными, так как расстройства, связанные с продолжительностью беременности и ростом плода, различные дыхательные нарушения (в том числе и врожденные пневмонии), врожденные вирусные инфекции, специфичные для перинатального периода, геморрагические и гематологические нарушения у плодов и новорожденных

Для корреспонденции:

Нисевич Лия Львовна, доктор медицинских наук, профессор,
главный научный сотрудник лаборатории вирусологии
и серологической диагностики Научного центра здоровья детей РАМН
Адрес: 119991, Москва, Ломоносовский пр-т, 2/62
Телефон: (095) 134-0350

Статья поступила 25.06.2004 г., принята к печати 01.12.2004 г.

являются составляющими XVI класса болезней по МКБ X пересмотра, а врожденные аномалии развития представлены в XVII классе.

Наиболее противоречивыми являются сведения о роли инфекции в перинатальной и младенческой смертности. По мнению одних авторов [1], доля инфекционных заболеваний в структуре младенческой смертности невысока и имеет тенденцию к снижению; по мнению других [2] – внутриутробные инфекции являются одной из основных причин младенческой смертности. К сожалению, многие авторы констатируют частое неустановление причины смерти, которое обусловлено как снижением повсеместно процента патологоанатомических исследований плодов и умерших новорожденных, особенно с малым сроком гестации и экстремально низкой массой тела [3, 4], так и недостаточно эффективной прижизненной диагностикой [2, 5]. Нередко удельный вес врожденных инфекций среди причин смерти определяется на основании результатов экспертной оценки историй болезни умерших или же на основании обследования матерей умерших или их анамнестических данных. Следует отметить, что и после проведения патологоанатомического исследования без лабораторных методов не всегда удается поставить диагноз врожденной инфекции. В подавляющем большинстве случаев посмертное вирусологическое исследование не проводят.

При жизни очень часто проводится поиск 1–3-х возбудителей (в последнее время в связи с ростом заболеваний, передающихся половым путем, это в основном цитомегаловирус (ЦМВ), герпес, хламидии, микоплазмы, уреаплазмы, гарднереллы), и на основании такого обследования делается иногда абсолютно необоснованный вывод об особой значимости или ведущей роли той или иной инфекции в неонатальной патологии и смерти; при этом практически одинаковые клинические проявления (поражения ЦНС, легких, почек, печени) описываются как характерные для разных бактериальных и вирусных инфекций или определяются маркерами какой-то определенной инфекции.

В последние годы, по данным эпидемиологических служб Минздрава РФ [6], заболеваемость краснухой как детей, так и взрослых возросла более чем в 2 раза (естественно, при учете только манифестных форм). При такой высокой заболеваемости ожидаемое число случаев врожденной краснухи должно быть не менее 500–600 в год, а диагностируют лишь единичные случаи.

Вышеизложенное не позволяет провести корректное сравнение данных, полученных различными авторами, с результатами собственных исследований.

Материалы и методы

Задача настоящего исследования состояла в оценке удельного веса врожденных вирусных инфекций в перинатальной и младенческой смертности по результатам комплексного патологоанатомического и вирусологического исследования отпечатков органов 451 (мертворожденных) плодов, умерших новорожденных и детей, умерших на 1-м году жизни. Вскрытия проводились в прозектуре Морозовской детской городской клинической больницы Москвы.

Отпечатки органов (по 3–6 от каждого умершего) исследовали в реакции непрямой и прямой иммунофлуоресценции на наличие антигенов вирусов краснухи, ЦМВ, вирусов герпеса простого 1 и 2 типов, парагриппозных вирусов 1–3 типов, аденовирусов 10 наиболее распространенных серотипов, вирусов гриппа А1, А2, В, С, вируса кори; Коксаки А 23 серотипов, Коксаки В 6 серотипов, энтеровирусов 68–71 серотипов. В нескольких случаях использовали сыворотки, содержащие антитела к Echo вирусам 34 серотипов.

В диагностике цитомегаловирусной и герпетической инфекции материалы от 130 умерших параллельно исследовали с помощью поли- и моноклональных сывороток. Кроме того, для выявления инфекционно активного цитомегаловируса материалы от 90 умерших исследовали быстрым культуральным методом с помощью моноклональных антител к ранним и сверхранним белкам; в нескольких случаях было проведено электронно-микроскопическое исследование и использована ПЦР.

Результаты исследования и их обсуждение

Мы провели анализ причин смерти плодов и умерших новорожденных в зависимости от заболеваний матери и течения беременности. Моложе 20 лет были 16,2% матерей; от 20 до 30 лет – 49,2%; от 30 до 46 лет – 34,6% матерей. Следует отметить высокий процент женщин после 30-летнего возраста.

В целом 31,3% матерей считали себя практически здоровыми. У женщин, страдающих различными заболеваниями, наиболее частыми были болезни почек, мочевыделительной системы и гинекологические болезни. Количество здоровых женщин было неодинаковым в различных возрастных группах. До 20 лет практически здоровыми были 40%; в возрасте до 30 лет – треть (33,6%) и после 30-летнего возраста только 20% считали себя практически здоровыми.

Всего отягощенный акушерский анамнез был отмечен у 71,9% женщин в разных возрастных категориях: до 20 лет – у 48%; в более старшем возрасте – у 80–85%. Настоящая беременность и роды независимо от возраста почти у всех (93%) протекала с обострением хронических болезней и с осложнениями (анемия, угроза прерывания, часто на протяжении всей беременности, маловодие, многоводие, длительный безводный промежуток, слабость родовой деятельности, стремительные роды, которые могли стать причиной острой или хронической внутриутробной гипоксии плода. В 17% случаев роды были оперативными.

Таким образом, наиболее «благополучными» в отношении факторов риска по развитию перинатальной патологии были женщины до 20 лет, однако их было всего 16% от общего числа матерей.

Если после мертворождения, выкидыша или смерти ребенка в неонатальном периоде женщины обращались за консультацией, то при тщательном сборе анамнеза выяснялось, что многие из них, считающие себя здоровыми, имели различные очаги хронической инфекции, контакты с инфекционными больными, или сами неоднократно во время беременности перенесли острые респираторные заболевания. Однако, если заболевание протекало с невысокой температурой или без температуры с герпетическими высыпаниями на губах, мно-

Табл
рост
Сро

37–
из
мен
из
*От
от
**О

цв.

кой

гие
ным
под
про
жен
мен
та
ж
алк
аль
фил
ким
чес
выс

Г
нес
прс
и
Г
го
шу
пер
ти
па
вы
оп
и
чт
ш

ду
до

ко
64
пе
не
дс
ш
нс
м
ср
ср
м
ср
ж

Таблица 1. Распределение умерших по сроку гестации и возрасту от числа умерших в каждой возрастной группе

Срок гестации	Возраст умерших			
	плод (n = 61), абс. (p)	до 7 дней (n = 195), абс. (p)	до 28 дней (n = 83), абс. (p)	до 12 мес (n = 112), абс. (p)
37-42 нед.	22 (36,1)*	70 (35,9)*	24 (28,9)*	62 (55,4)*
из них незрелых	16 (72,7)**	26 (37,1)**	4 (16,7)**	10 (16,1)**
менее 37 нед.	39 (63,9)***	125 (64,1)***	59 (71,1)***	50 (44,6)***
из них маловесных	33 (84,6)****	61 (48,8)****	30 (50,8)****	13 (26,0)****

*Относительное количество доношенных плодов и умерших новорожденных от общего числа в каждой группе;
 **Относительное количество незрелых от числа родившихся в срок;
 ***Относительное количество плодов и преждевременно родившихся от общего числа в каждой группе;
 ****Относительное количество умерших с очень малой и экстремально низкой массой тела от числа преждевременно родившихся.

гие женщины не придавали этому значения и не считали нужным сообщать об этом врачу. Как выяснялось впоследствии, под видом легких респираторных заболеваний в ряде случаев протекала атипичная краснуха. Следует отметить, что 8% женщин не обследовались и не наблюдались во время беременности. В основном это были лица без определенного места жительства, с незарегистрированным браком, страдающие алкоголизмом и/или наркоманией, женщины с низким социально-экономическим уровнем (все случаи врожденного сифилиса были выявлены именно в этой группе матерей). Таким образом, с учетом вышеизложенного, количество практически здоровых матерей, течение беременности у которых не вызывало опасений врачей, будет еще меньше.

При изучении структуры причин перинатальной и ранней неонатальной летальности по результатам вскрытий в той же прозектуре подобный анализ был проведен А.Г.Талалаевым и Г.А.Самсыгиной более 10 лет назад [7]. Женщины высокого риска по перинатальной патологии составили наименьшую группу среди матерей, дети и плоды которых умерли в перинатальном периоде. При этом наибольшую группу (почти половину) составили практически здоровые женщины с патологией беременности и почти треть – практически здоровые женщины, течение беременности у которых не вызывало опасений врача. Если сопоставить результаты предыдущего и настоящего исследований, то приходится констатировать, что состояние здоровья матерей мертворожденных и умерших новорожденных за это время значительно ухудшилось.

Среди причин перинатальной и младенческой смерти следует прежде всего отметить расстройства, связанные с продолжительностью беременности и массой плода (табл. 1).

Среди плодов и умерших новорожденных было большое количество недоношенных. Преждевременно родились 64-71% детей, умерших в перинатальном и неонатальном периодах и 44,6% – умерших в постнеонатальном периоде и на 1-м году жизни. При этом подавляющее большинство недоношенных среди плодов (84,6%), половина среди умерших в неонатальном периоде и четверть (26%) среди недоношенных, умерших на 1-м году жизни, имели при рождении массу тела до 1500 г (среди маловесных плодов 90,9% при сроках гестации 22-30 нед имели массу тела менее 1000 г; среди умерших в неонатальном периоде детей с экстремально низкой массой тела было в 2 раза меньше – 40,2%; среди умерших в постнеонатальном периоде и на 1-м году жизни 15% при рождении имели массу тела менее 1 кг).

У 72,7% доношенных плодов, у 37% доношенных новорожденных, умерших в раннем неонатальном периоде, и у каждого 6-го доношенного ребенка (16,1%), умершего в позднем неонатальном периоде и на 1-м году жизни, были выявлены признаки незрелости. Таким образом, наибольшее число потерь приходится на недоношенных новорожденных или доношенных незрелых плодов, что согласуется с результатами медико-социального исследования, посвященного детской смертности [3].

Необходимо отметить, что наибольшее количество клинически выраженных острых респираторных заболеваний и гриппа во время беременности было отмечено у женщин с самопроизвольным прерыванием беременности и рождением детей с очень малой и экстремально низкой массой тела. Нередко на фоне ОРЗ, в том числе и гриппа, у женщин отмечалось обострение герпетической инфекции, что приводило к анте- или интранатальному инфицированию.

Частое выявление врожденной герпетической инфекции у плодов и умерших новорожденных при отсутствии клинических проявлений герпеса у матери свидетельствует о том, что у части матерей обострение герпетической инфекции (ВПГ 2) протекало в бессимптомной форме. Это подтверждает данные Wald A. с соавт. о частом отсутствии или слабо выраженных клинических проявлениях со стороны гениталий у сероположительных лиц [8].

Как правило, острые респираторные вирусные заболевания и грипп, перенесенные беременной, были разрешающим фактором прерывания беременности (основной причиной смерти была внутриутробная инфекция), однако из общего количества острых респираторных заболеваний и гриппа, перенесенных женщиной за 2-4 нед до родов, по крайней мере 13% случаев явились непосредственной причиной острой анте- или интранатальной асфиксии и смерти плода и новорожденного. В тканях легких и мозга плодов и умерших новорожденных были обнаружены антигены вирусов гриппа, парагриппа, респираторно-синцитиального вируса, аденовирусов и их сочетание.

Есть данные [9], что грипп, перенесенный во время беременности в разные сроки гестации, в большинстве случаев приводит к преждевременным родам. При этом в трети случаев имеет место анте- или интранатальная смерть плода и новорожденного; в двух третях дети умирают в течение первых 5 суток после рождения.

Из 39 случаев мертворождения недоношенных в 2 из них асфиксия плода была зарегистрирована у женщин с отягощенным акушерско-гинекологическим анамнезом, настоящая беременность у которых протекала с угрозой прерывания с начала беременности; в 8 случаях имело место низкое прикрепление, предлежание или отслойка плаценты, но только в 2 из них смерть плода была обусловлена отслойкой плаценты (в 6 случаях причиной асфиксии была внутриутробная вирусная инфекция). В 2 случаях (двойня при экстракорпоральном оплодотворении) причиной самопроизвольного прерывания беременности были множественные врожденные пороки развития. В 5 случаях беременность была прервана по медицинским показаниям (заболевание краснухой или контакт с больным краснухой). У 22 недоношенных плодов была диагностирована внутриутробная вирусная инфекция. Если учесть и случаи рubeолярной фетопатии, то

внутриутробная вирусная инфекция в целом явилась основной причиной мертворождения недоношенных в 84,6%, то есть у подавляющего большинства.

Из 22 случаев мертворождения доношенных в 14 случаях причиной смерти плода была внутриутробная инфекция, в 4 – врожденные пороки развития органов, в 3 случаях – пороки развития на фоне внутриутробной инфекции, в 1 случае – грипп В, начавшийся у матери за несколько часов до родов.

У умерших в неонатальном, постнеонатальном периодах и на 1-м году жизни причиной смерти были асфиксия, ателектазы, болезнь гиалиновых мембран, аспирация околоплодных или мекониальных вод, внутрижелудочковые кровоизлияния (ВЖК), родовая травма (последняя занимала скромное место и была представлена в основном субдуральными кровоизлияниями, разрывом намета мозжечка, кефалогематомой волосистой части головы), каловый перитонит, сепсис, диабетическая фетопатия, гемолитическая болезнь новорожденных, врожденный сифилис, муковисцидоз, туберкулез, менингококцемия, болезнь Дауна, листериоз, галактоземия, синдром Ди Джорджи, Вильсона–Микити, синдром Рейе (острый жировой гепатоз), язвенно-некротический эзофагит, нейробластома.

На основании гистологического исследования тимуса в 35 случаях был диагностирован врожденный комбинированный иммунодефицит, в 65,7% – в сочетании с внутриутробной вирусной инфекцией, что не исключает ее участия в развитии врожденного иммунодефицита. Следует отметить, что из 35 случаев врожденного иммунодефицита подавляющее большинство (28 случаев) было выявлено у умерших в позднем неонатальном периоде и в первые 3 месяца жизни. В 53,5% случаев на фоне врожденного иммунодефицита у умерших в этом возрасте развился сепсис, обусловленный преимущественно грибами рода *Candida*.

В заключениях патологоанатомического исследования в 12,2% случаев указывается только 1, а имеется как правило – 2–3 конкурирующих диагноза. Как показал анализ, в подавляющем большинстве случаев (88–92%) основным, конкурирующим, сопутствующим или фоновым заболеванием была внутриутробная генерализованная вирусная инфекция и/или врожденные аномалии развития как отдельных органов, так и множественные пороки развития по типу фетодисплазий.

Следует подчеркнуть, что при жизни внутриутробная инфекция не была диагностирована у 40% умерших в раннем неонатальном периоде, у 35% умерших в течение 1-го месяца жизни и не всегда у умерших в постнеонатальном периоде и на 1-м году жизни. Это свидетельствует о серьезных трудностях при постановке диагноза внутриутробной вирусной инфекции при жизни, особенно у умерших в раннем неонатальном периоде.

Недостаточно эффективная диагностика внутриутробной инфекции при жизни связана с тем, что в большинстве случаев дети обследовались с помощью иммуноферментного метода на наличие IgG и IgM антитела. Однако, определение уровня IgG антител (как правило, материнских) без учета их авидности малоинформативно. А IgM антитела, продуцируемые собственно плодом, из-за незрелости иммунной системы и формирования иммунологической толерантности в ус-

ловиях массивной антигенной стимуляции по нашим данным [10], определяются не более, чем у 30%.

Авторы [5], проводившие ретроспективный анализ корректности врачебных заключений лабораторного обследования новорожденных и детей первых месяцев жизни при подозрении на внутриутробную инфекцию выяснили, что ошибочные заключения и ответы анкетирования выявлены в 32,3% случаев, обусловленных неправильной трактовкой серологического обследования больных. Эти цифры должны насторожить в отношении возможности экспертной оценки историй болезни при определении частоты внутриутробной инфекции у новорожденных.

Почти у всех плодов и умерших (92%) при патологоанатомическом исследовании было выявлено то или иное поражение бронхолегочной системы: асфиксия, дыхательные расстройства у новорожденных, неонатальный аспирационный синдром, пневмонии, в том числе и врожденные. При этом у каждого 5 ребенка поражение бронхолегочной системы развивалось на фоне врожденных аномалий бронхов и легких (неправильное или неполное разделение на доли, гипоплазия легких и бронхов, субплевральное расположение).

Более подробно следует остановиться на пневмониях, которые выявлялись у плодов, умерших новорожденных и детей, умерших на 1-м году жизни. Частота выявления пневмоний с увеличением возраста умерших увеличивалась (от 36,3% – у плодов и умерших в течение суток новорожденных до 88,4% – у умерших во втором полугодии жизни).

При анализе характера пневмоний было установлено, что 64,7% случаев врожденных пневмоний было представлено первичной атипичной вирусной пневмонией (более известной как интерстициальная пневмония), которая была одним из проявлений врожденной вирусной инфекции. С увеличением возраста умерших частота выявления интерстициальных пневмоний постепенно снижалась, и у умерших во втором полугодии составила 34,2% от выявленных пневмоний, однако, вряд ли можно утверждать, что все они были проявлением врожденной вирусной инфекции.

В 35,3% случаев врожденные пневмонии у плодов имели бактериальное происхождение. У проживших от нескольких минут до суток относительное количество бактериальных пневмоний было в полтора раза больше и составило 68,9% ($p < 0,001$). Как правило, бактериальные пневмонии развивались на фоне ателектазов и вследствие аспирации или заглатывания инфицированных околоплодных вод при наличии у матери очагов хронической инфекции. Частота выявления бактериальных пневмоний у умерших оставалась на довольно высоком уровне (42%) на протяжении всего периода новорожденности. В постнеонатальном периоде и во втором полугодии жизни их количество было в 2 раза меньше, и составило 21% ($p < 0,001$). Бактериальные пневмонии у умерших в постнеонатальном периоде развивались преимущественно как осложнение острых респираторных вирусных заболеваний.

У умерших после первых суток жизни при морфологическом исследовании диагностировались пневмонии серозно-десквамативного характера вирусной этиологии, и у проживших 7 суток частота их выявления составила 10,9% у проживших полгода – 44,7%, и у умерших во втором полугодии – 55,3% от числа всех выявленных пневмоний. Как и

бакт
тера
забо
жизн
и п
этио
10%
ногс
явля
срок
стве
Р
числ
триу
таль
фон
аном
К
отнс
Они
же
они,
ным
лоче
уме
синд
недс
все
таль
В
были
наиб
ших
таль
ческ
р < С
ных,
ще у
стве
Н
вили
у пр
де и
в по
чали
ВЖК
ная
воду
В
нов-
прич
чае
Р
душ
зани
феки
фици
ших.
изме

бактериальные, пневмонии серозно-десквамативного характера развивались на фоне острых респираторных вирусных заболеваний. Количество последних у умерших на 1-м году жизни составило 62,8%. Кроме того у умерших выявлялись и пневмонии хламидийной, микоплазменной, фунгальной этиологии. Однако суммарно количество их не превышало 10% от числа всех пневмоний. Признаки пневмоний различного характера и этиологии у одного и того же умершего выявлялись практически с одинаковой частотой в различные сроки жизни (22–25%). Нередко пневмонии были непосредственной причиной смерти.

Различные поражения бронхолегочной системы, в том числе врожденные пневмонии, либо были проявлением внутриутробной вирусной инфекции, либо возникали в неонатальном, постнеонатальном или младенческом возрасте на фоне внутриутробной вирусной инфекции или врожденных аномалий развития.

К анализируемым состояниям перинатального периода относятся *геморрагические и гематологические нарушения*. Они были отмечены у 30,4% плодов и практически с такой же частотой у проживших сутки новорожденных. У плодов они, как правило, проявлялись множественными петехиальными кровоизлияниями в кожу, слизистые и серозные оболочки. Необходимо подчеркнуть, что у доношенных плодов и умерших в течение суток новорожденных геморрагический синдром (ГС) выявлялся в 2 раза существенно чаще, чем у недоношенных (соответственно 50 и 25,6%; $p < 0,01$), по всей вероятности, вследствие более длительной антенатальной гипоксии у доношенных.

В раннем неонатальном периоде частота выявления ГС была существенно выше, чем у плодов (51%; $p < 0,001$), и наибольшая частота его выявления была отмечена у умерших в позднем неонатальном периоде (64,2%). В постнеонатальном периоде и во втором полугодии жизни геморрагические нарушения встречались в 2 раза реже (33,3%; $p < 0,001$). Следует отметить, что ГС у умерших новорожденных, в отличие от мертворожденных, выявлялся в 2 раза чаще у недоношенных по сравнению с доношенными (соответственно 71,5 и 34,9%; $p < 0,001$).

Наиболее частым проявлением ГС были ВЖК. Они составили 39% от числа детей с ГС, проживших сутки; 50% – у проживших до 28 дней; 30% – в постнеонатальном периоде и 12,5% – во втором полугодии жизни. У детей, умерших в постнеонатальном периоде и во втором полугодии, отмечались преимущественно последствия ВЖК. В патогенезе ВЖК в ряде случаев отрицательную роль играет неадекватная реанимационная и гемостазиологическая терапия, проводимая у недоношенных новорожденных.

В большинстве случаев ГС являлся осложнением основного заболевания и если часто и был непосредственной причиной смерти, то лишь в незначительном проценте случаев – единственной причиной.

Результаты исследования свидетельствуют о том, что ведущее место в перинатальной и младенческой смертности занимает генерализованная внутриутробная вирусная инфекция. Косвенным подтверждением внутриутробного инфицирования являются изменения в тимусе у плодов и умерших. При морфологическом исследовании выявлялись как изменения врожденного характера (гипоплазия, гиперпла-

Таблица 2. Частота выявленных изменений в тимусе в различных возрастных группах (в % от числа умерших)

Срок гестации	Возраст умерших					
	плод	до 24 ч	до 7 дней	до 28 дней	до 3 мес	до 1 года
37–42 нед	63,6	61,5	81,8	83,3	84,0	88,0
менее 37 нед	30,8	50,0	62,0	74,6	79,3	83,2
Всего	42,6	50,0	69,1	77,6	82,6	86,5

Примечания: $63,6 > 30,8$ ($p < 0,02$); $81,8 > 62,0$ ($p < 0,02$); $69,1 > 42,6$ ($p < 0,01$); $62,0 > 30,8$ ($p < 0,001$).

зия, тимомегалия, агенезия и др.), так и различные стадии акцидентальной инволюции тимуса, являющейся реакцией органа на антигенное воздействие. Генетически детерминированные врожденные изменения тимуса встречаются относительно редко. В большинстве случаев изменения тимуса являются следствием антенатальной гипоксии и антигенного воздействия [11], которые на ранних сроках гестации проявлялись нарушением формирования и остановки развития тимуса, преждевременным жировым метаморфозом и др.

При выборочном вирусологическом исследовании отпечатков тимуса 60 умерших в 30 были выявлены антигены различных вирусов (у 5 из них цитомегаловирусная инфекция была подтверждена параллельным исследованием материалов методом ПЦР и быстрым культуральным методом).

Всего изменения в тимусе были выявлены в 42,6% случаев у плодов (табл. 2). С увеличением возраста умерших частота изменений в тимусе увеличивалась и у умерших во втором полугодии жизни составила 86,5%. У плодов эти изменения наиболее вероятно являлись следствием врожденной вирусной инфекции; у умерших новорожденных и детей 1-го года жизни эти изменения могли быть как следствием врожденной персистирующей инфекции, так и следствием постнатальной экзогенной антигенной стимуляции.

Реакция тимуса у доношенных и недоношенных была неодинаковой. У доношенных плодов те или иные изменения в тимусе выявлялись в 2 раза достоверно чаще, чем у недоношенных, по всей вероятности, вследствие более длительной антигенной стимуляции в антенатальном периоде. У доношенных относительное количество выявленных изменений в тимусе увеличивалось постепенно с увеличением срока жизни; и у умерших на 1-м году жизни возросло всего на 24,4%. У недоношенных, проживших 7 дней, частота выявленных изменений в тимусе возросла почти в 2 раза по сравнению с таковой у плодов (соответственно 62 и 30,8%; $p < 0,02$), однако была существенно меньше, чем у доношенных (62 и 81,8%; $p < 0,02$), а у умерших в позднем неонатальном периоде существенно не отличалась от таковой у доношенных.

Наиболее вероятным объяснением является то, что среди недоношенных плодов преобладали глубоко недоношенные с малым сроком гестации с очень малой и экстремально низкой массой тела; среди умерших в раннем неонатальном периоде количество глубоко недоношенных было в 2 раза существенно меньше, чем среди плодов, а среди умерших в постнеонатальном периоде и на 1-м году жизни – считанные единицы. Поэтому предположение, что частота изменений в тимусе находится в прямой зависимости от срока гестации и длительности антигенной стимуляции, является правомочным.

В подавляющем большинстве случаев (85%) внутриутробная вирусная инфекция имела хроническое течение и протекала с формированием множественных фетодисплазий в различных органах, стигм дисэмбриогенеза и/или с формированием пороков развития органов. В 15% случаев внутриутробная инфекция носила характер острого воспалительного процесса с признаками воспаления в различных органах (менингоэнцефалит, миокардит, панкреатит, гепатит, пневмония и др.).

Однако это деление является весьма условным. При выявлении у умершего экссудативного воспаления (клинически протекающего как острое инфекционное заболевание) у того же умершего наблюдались и признаки альтернативного и продуктивного воспаления, а также множественные фетодисплазии и/или пороки развития органов, которые могли развиться в разные сроки гестации. Эти изменения тканей и органов могли возникнуть как при хроническом (персистирующем) течении внутриутробной моноинфекции, так, в подавляющем большинстве случаев, в результате ассоциированного (одновременного или последовательного) инфицирования различными возбудителями в разные сроки гестации.

По данным вирусологического обследования, в 83% случаев имела место смешанная инфекция, поэтому выявить признаки, характерные или специфические для той или иной инфекции в большинстве случаев не представлялось возможным. В связи с этим вряд ли можно достоверно определить удельный вес той или иной инфекции в неонатальной патологии и смерти. Тем не менее, в ряде случаев возможно было с большой долей вероятности поставить диагноз врожденной генерализованной цитомегаловирусной, герпетической инфекции или рубеолярной фетопатии.

При врожденной цитомегаловирусной инфекции в тканях органов выявляли специфический метаморфоз, кальцификаты в ткани мозга, сиалоаденит или сиалофиброз. При вирусологическом исследовании был выявлен антиген цитомегаловируса с помощью поли- и/или моноклональных антител, а также инфекционно активный вирус с помощью быстрого культурального метода. Необходимо отметить, что высокочувствительный метод ПЦР, широко используемый в последнее время для диагностики врожденных инфекций, далеко не всегда является информативным. Так, при сопоставлении результатов исследования материалов аутопсии двумя методами [12] при положительных результатах ПЦР, в 27% случаев инфекционная активность ЦМВ не была выявлена с помощью быстрого культурального метода. Одним из объяснений может быть отсутствие экспрессии вирусных генов в исследуемых материалах и выявление ДНК вируса, находящегося в латентном состоянии.

При врожденной герпетической инфекции выявляли некрозы, в нескольких случаях при электронно-микроскопическом исследовании – частицы вируса в тканях мозга, а также антигены вируса герпеса с помощью моноклональных антител.

На основании анамнестических данных матери и результатов ее серологического обследования, а также вирусологического исследования отпечатков органов умерших диагностировалась врожденная краснуха. Следует отметить, что при значительной частоте выявления врожденной краснухи

у плодов и умерших новорожденных в анамнезе их матерей лишь в единичных случаях было зарегистрировано заболевание краснухой или контакт с больным краснухой. Часть матерей умерших отмечали ОРЗ, перенесенные во время беременности, а также многочисленные контакты с детьми (многодетные семьи, проживание в общежитии, работа в детских учреждениях).

При изучении этиологии внутриутробной вирусной инфекции в проведенном нами ранее исследовании были выявлены определенные закономерности в частоте обнаружения различных возбудителей [2]. Так, частота выявления краснухи с увеличением возраста умерших снижалась, и на 1-м году жизни была существенно ниже, чем у мертворожденных и новорожденных, умерших в течение 1-х сут жизни. Это было связано с элиминацией возбудителя краснухи из организма у части детей. В отношении герпетической инфекции была отмечена та же закономерность (достоверное снижение частоты выявления герпеса у умерших уже к 3 мес жизни. Это объясняется прекращением репликации вируса герпеса и локализацией в нервных ганглиях, что делает его недоступным для обнаружения. Были получены интересные данные в отношении цитомегаловирусной инфекции: достоверное снижение частоты обнаружения ЦМВ у умерших в постнеонатальном периоде и существенное увеличение у умерших во втором полугодии. Снижение частоты выявления ЦМВ можно объяснить элиминацией вируса из организма у части детей, а увеличение частоты обнаружения ЦМВ у умерших во втором полугодии – как присоединением экзогенной инфекции, так и активацией хронической персистирующей врожденной инфекции.

Кроме того, было установлено, что краснуха, герпес, цитомегаловирус, а также возбудители острых респираторных заболеваний, у мертворожденных и умерших в течение суток новорожденных выявлялись существенно чаще, чем в популяции (у беременных и небеременных женщин, мужчин и у практически здоровых детей). Это свидетельствует о том, что в этиологии внутриутробной вирусной инфекции ведущая роль принадлежит вирусам краснухи, герпеса, цитомегаловирусу, респираторным вирусам и гриппу, а также различным сочетаниям этих возбудителей.

В отношении энтеровирусной инфекции сделать однозначное заключение о ее роли в этиологии внутриутробной инфекции не представляется возможным. Хотя бы один из энтеровирусов, а чаще два и более серотипов выявлялись практически у 100% обследованных беременных и небеременных женщин, мужчин, практически здоровых детей, у мертворожденных, умерших новорожденных, у детей, умерших на 1-м году жизни, а также после 1-го года жизни.

Подводя итог вышеизложенному, можно заключить, что непосредственной причиной смерти в перинатальном и младенческом возрасте являются:

- расстройства, связанные с продолжительностью беременности и массой плода;
- дыхательные нарушения, характерные для перинатального периода (в том числе врожденные пневмонии);
- геморрагические и гематологические нарушения у плодов и новорожденных.

Существенную роль играют острые и хронические болезни матери, а также отягощенный акушерско-гинекологический анамнез. Однако крайне редко непосредствен-

ная причина смерти плода или новорожденного являлась единственной. *Основной же причиной является врожденная генерализованная вирусная инфекция, во многом определяющая структуру заболеваемости и смертности в перинатальном и младенческом возрасте.* Об этом свидетельствуют и изменения в тимусе у плодов и умерших новорожденных. Выкидыши, мертворождение, преждевременные роды, поражение бронхолегочной системы, геморрагические и другие нарушения, как правило, являются следствием, проявлением или осложнением основного заболевания. Установить это возможно только при комплексном исследовании материалов аутопсии с использованием различных методов, позволяющих определить этиологию инфекционного заболевания и выявить роль внутриутробной вирусной инфекции в перинатальной и младенческой смертности.

Литература

1. Тамазян Г.В., Захарова Н.И., Аксенов А.Н., Тютник И.Ф. Анализ младенческой заболеваемости и смертности, пути ее снижения в Московской области. Современные проблемы педиатрии. Мат. VIII съезда педиатров России. 1998; 101.
2. Нисевич Л.Л., Талалаев А.Г., Каск Л.Н. и др. Значение различных вирусных инфекций в невынашивании, мертворождении, перинатальной и младенческой смерти. Педиатрия 1999; 1: 1–10.
3. Баранов А.А. (ред.) Детская смертность (тенденции, причины и пути снижения). М., 2001; 256.
4. Корсунский А.А. Младенческая смертность в Российской Федерации. Пути снижения. Педиатрия 2001; 2: 4–8.
5. Коровина Н.А., Заплатникова А.Л. К вопросу о трактовке лабораторных показателей у новорожденных и детей первых месяцев жизни. Проблемы внутриутробной инфекции плода и новорожденного. Мат. III съезда Российской ассоциации специалистов перинатальной медицины. М., 2000; 104–5.
6. Онищенко Г.Г. Контроль за инфекционными заболеваниями – стратегическая задача здравоохранения в XX веке. Эпидемиология и инфекционные болезни 2002; 6: 4–15.
7. Талалаев А.Г., Самсыгина Г.А. Перспективы снижения перинатальной смертности. Педиатрия 1992; 1: 7–10.
8. Wald A., Zen J., Selke S. Reactivation of genital herpes simplex type 2 infection in asymptomatic seropositive persons. New Engl J Med 2000; 23: 844–50.
9. Кузьмин В.Н., Музыкантова В.С., Семенова Т.С., Долгополова И.А. Клинико-морфологические аспекты гриппозной инфекции у плодов и новорожденных. Современные проблемы педиатрии. Мат. VIII съезда педиатров России. 1998; 37.
10. Нисевич Л.Л., Бахмут Е.В., Королькова Е.Л. и др. К вопросу о диагностике внутриутробной инфекции у новорожденных. Акушерство и гинекология 1998; 3: 16–20.
11. Ивановская Т.Е., Зайратьянц О.В., Леонова Л.В., Волощук И.Н. Патология тимуса у детей. СПб. СОТИС, 1996; 271.
12. Меджидова А.А., Нисевич Л.Л., Федорова Н.Е. и др. Сравнение эффективности различных методов лабораторной диагностики для выявления цитомегаловируса в материалах аутопсии. Актуальные вопросы разработки и производства питательных средств и тест систем. Мат. 3 международной научно-практической конференции. Махачкала, 2001; 106–7.

МЕЖДУНАРОДНАЯ МЕДИЦИНСКАЯ ПЕЧАТЬ

Смертность среди новорожденных

С каждым годом количество смертей среди новорожденных (38% в 2000 г.) увеличивается, что мешает приведению в действие Программы по предотвращению детской смертности в 3-м тысячелетии. Каждый год фиксируется 4 млн смертей среди детей первых 4-х нед жизни (неонатальный период). Приблизительно такое же число детей рождаются мертворожденными, и 500 000 женщин умирают от осложнений, связанных с беременностью или родами. Три четверти всех случаев младенческой смертности происходит в первую неделю, причем самый высокий риск смертности приходится на первый день жизни. 99% всех случаев младенческой смертности наблюдаются в слаборазвитых или среднеразвитых странах, и только 1% смертей приходится на развитые страны. Высокий уровень младенческой смертности зарегистрирован в странах Южной и Центральной Азии, а наивысший – в Центральной Африке. За последние 10–15 лет в этих странах (за редким исключением) не наблюдается никакого прогресса в решении проблемы предотвращения младенческой смертности. Основными причинами младенческой смертности являются недоношенность (28%), тяжелые инфекции (26%) и асфиксия (23%). Столбняк новорожденных как причина смерти составляет небольшую часть (7%). Непрямым фактором, приводящим к смерти у младенцев, является небольшая масса тела при рождении. Также высока связь риска младенческой смертности с осложнениями во время родов и низким уровнем жизни. Целью различных программ по спасению жизни детей и обеспечению благополучного материнства стало предотвращение младенческой смертности. Пока будет игнорироваться эта проблема, каждый час будут умирать 450 младенцев, несмотря на то, что их смерть можно было бы предотвратить.

Источник: Lawn J.E., Cousens S., Zupan J. et al. Lancet. 2005 2; 365(9462): 891–900.