

АНАЛИЗ ПЕРИНАТАЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ И ПОТЕРЬ ПРИ ВНУТРИУТРОБНЫХ ИНФЕКЦИЯХ В ВИТЕБСКОЙ ОБЛАСТИ И ПУТИ ИХ СНИЖЕНИЯ

ЗАНЬКО А.С.*, АРЕСТОВА И.М.*, БАРКУН Г.К.**

*УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет»,
кафедра акушерства и гинекологии,*
кафедра педиатрии***

Резюме. В статье приведен анализ младенческой смертности от внутриутробных инфекций в Витебской области за период 2009-2011 гг. и подробный анализ течения беременности и родов у матерей умерших детей. Обращается внимание на высокий процент хронических воспалительных заболеваний, особенно мочевыводящих путей, у этих женщин. На основании анализа протоколов патогистологического исследования доказана важная роль TORCH-инфекций, урогенитальных инфекций в развитии заболеваний плода и плаценты. Отдельное внимание уделено роли *U. urealiticum* в реализации бронхолегочной дисплазии у маловесных новорожденных.

Проанализированы основные недостатки и врачебные ошибки ведения беременных с различной инфекционной патологией и на основании этого предложены основные пути снижения младенческой смертности от внутриутробных инфекций.

Ключевые слова: *младенческая смертность, внутриутробные инфекции, беременность, урогенитальные инфекции, бронхолегочная дисплазия.*

Abstract. The article presents the analysis of infant mortality from intrauterine infections in Vitebsk region for the period 2009-2011 as well as the detailed analysis of pregnancy course and delivery in mothers of dead children. The attention is drawn to the high percentage of chronic inflammatory diseases, particularly of the urinary tract in these women. On the basis of pathohistological investigations protocols analysis the important role of TORCH-infections and urogenital infections in the development of diseases of the fetus and placenta has been proved. Special attention is paid to the role of *U. urealiticum* in the occurrence of bronchopulmonary dysplasia in low-birth-weight infants.

The analysis of the main drawbacks and medical errors in the management of pregnant women with various infectious diseases has been made and on the basis of its results the ways of reducing infant mortality from intrauterine infections have been proposed.

Инфекционная патология плода и новорожденного является одной из ведущих медико-социальных проблем современного акушерства и перинатологии. Остал-

ся позади оптимизм 70-80-х годов, когда казалось, что победа над инфекциями будет радикальной. В настоящее время мы все склонны считать, что роль микроорганизмов в патологии человека универсальна [1]. Научно-технический прогресс, эра антибиотиков, урбанизация и в целом экологические проблемы в жизни современного общества привели к ус-

*Адрес для корреспонденции: 210023, г. Витебск, пр-т Фрунзе, 27, Витебский государственный медицинский университет, кафедра акушерства и гинекологии.
Тел. раб.: 8 (0212) 23-01-07 – Арестова И.М.*

корению эволюционных изменений и в популяциях микроорганизмов [3]. Появление новых возбудителей, вызывающих серьезные заболевания человека, возвращение старых болезней, которые считались побежденными, проблема резистентности возбудителей к лекарственным препаратам привели к заметному росту инфекций в структуре заболеваемости современных людей. Эта общая тенденция нашла отражение и в структуре акушерской и перинатальной патологии [3]. Так, например, при ВУИ мертворождаемость достигает 14,9-16,8%, а ранняя неонатальная заболеваемость колеблется от 5,3 до 27,4% (Braun U. et al., 2005, Dong Z. et al., 2007). Прогресс методического уровня научных исследований, разработка и внедрение в акушерскую практику современных биотехнологий позволили открыть новые аспекты этиологии и патогенеза, реализовать итоги научных исследований в диагностике и профилактике внутриутробных инфекций (ВУИ) [4].

Среди причин перинатальной и младенческой смертности ведущее место занимают внутриутробные инфекции (ВУИ) [1].

Доля ВУИ в структуре перинатальной смертности в нашей стране составляет почти 20%, вместе с тем трансплацентарное инфицирование плода считается одной из наиболее вероятных причин 80% врожденных пороков

развития, которые, в свою очередь, составляют около 30% всех смертей детей до 1 года [6].

Негативное влияние инфекций, перенесенных женщиной во время беременности, на состояние плода и новорожденного доказано во многих работах.

Причем, как свидетельствуют данные литературы, только у 10% беременных инфекция имеет яркие клинические симптомы, что позволяет вовремя ее диагностировать и лечить. У большинства женщин она протекает скрыто, субклинически, а если еще учесть и физиологическую иммуносупрессию во время беременности, то становится понятным, почему такое невыраженное течение инфекции может привести к тяжелым последствиям как для матери, так и для плода [5]. Следует отметить, что не существует зависимости между тяжестью инфекционного процесса у матери и у плода. То есть легкая, бессимптомная, скрытая инфекция у беременной (особенно это касается хронических вирусных инфекций) может привести к тяжелым поражениям у плода вплоть до фатального исхода [4]. Так, по данным разных авторов, первичное инфицирование во время беременности увеличивает риск поражения плода на 30-50%, у 10-15% инфицированных детей отмечается манифестная форма заболевания, приводящая в

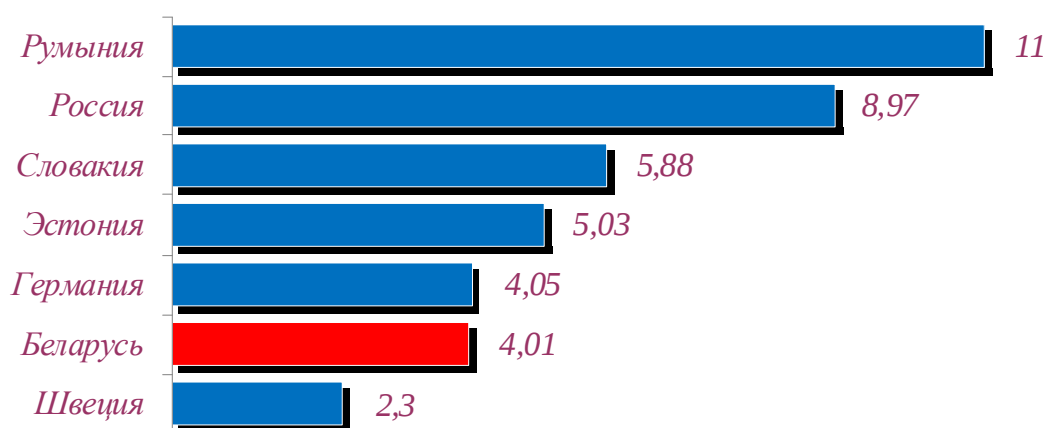


Рис. 1. Показатели младенческой смертности в Беларуси и некоторых странах Европы % (Европейское региональное бюро ВОЗ, 2008).

80% случаев к тяжелым соматическим заболеваниям [8]. Поэтому своевременное и адекватное лечение любых проявлений инфекции у беременной, профилактика и коррекция ФПН становятся патогенетически оправданными мероприятиями профилактики перинатальных и младенческих потерь.

Целью данного исследования явилось:

- анализ частоты и причин перинатальных заболеваний плода и потерь при внутриутробных инфекциях за 2009-2011 годы в Витебской области;
- выяснение роли *U. urealyticum* в реализации бронхолегочной дисплазии у маловесных новорожденных.

Методы

Нами проанализирована динамика перинатальных потерь от ВУИ в Витебской области за период 2009-2011 годы (рис. 2), а также структура этой смертности (рис. 3) по отчетным документам здравоохранения. Более подробно были проанализированы медицинские документы 46 новорожденных детей, которые умерли в разных медицинских учреждениях Витебской области в течение данного времени: истории родов матерей, амбулаторные карты беременных, истории новорожденных, истории болезни детей (в случаях их лечения в детских больницах) и протоколы вскрытия умерших детей.

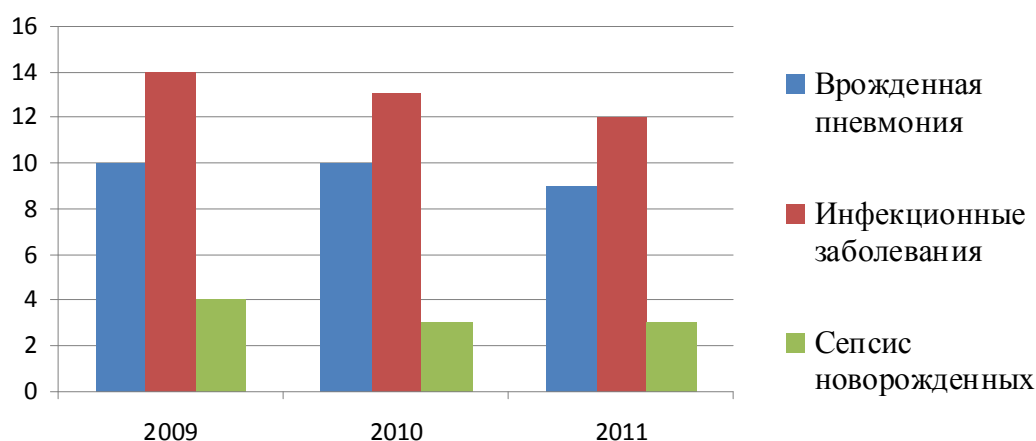


Рис. 2. Структура смертности новорожденных от ВУИ за 2009-2011 гг. по Витебской области (абсолютное число).

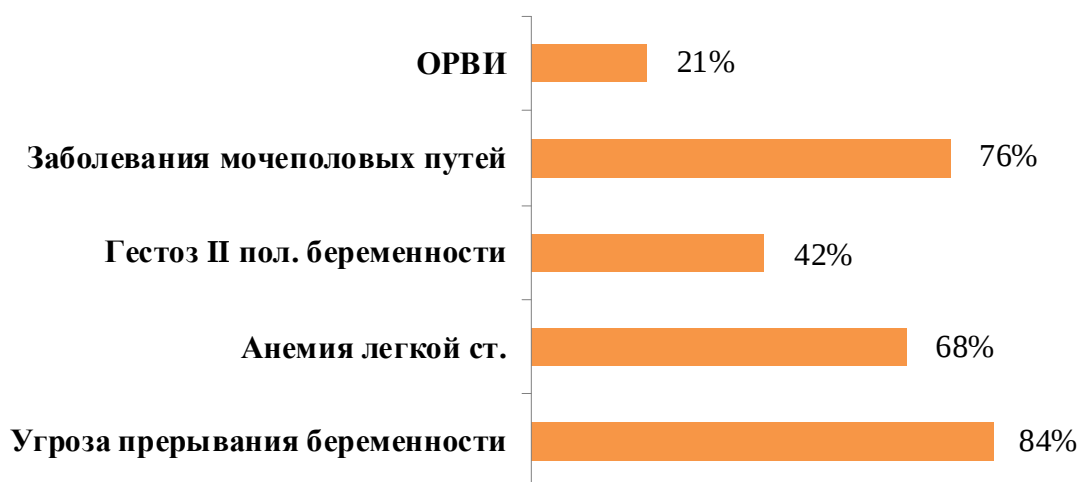


Рис. 3. Структура осложнений во время беременности.

Результаты и обсуждение

Как следует из рисунка 2, за период 2009-2011 гг. смертность новорожденных от ВУИ в Витебской области остается достаточно высокой. За этот период в области умерло 69 младенцев. При этом вызывает большую тревогу тот факт, что среди умерших детей 48 (68,81%) были доношенными, а 21 (31,19%) — недоношенными. В структуре этой смертности преобладала врожденная пневмония — 38%, инфекционные заболевания (TORCH-инфекции, микоплазмоз) составили 50%, сепсис новорожденных — 13% (рис. 2), что свидетельствует о необходимости разработки мероприятий по предупреждению младенческой смертности от этих причин.

При анализе медицинских документов 44 новорожденных детей, которые умерли в разных лечебных учреждениях Витебской области в 2009-2011 годах, амбулаторных карт беременных и историй родов матерей было выявлено, что из 44 родильниц состояли на учете в женских консультациях только 38 женщин (86%), 6 женщин (14%) не состояли на учете, и у них беременность была нежеланной, т.е. практически каждый третий из погибших детей был нежеланным. Роды были первыми у 28 женщин (63,7%), из них у 17 была первая беременность и у 11 женщин — повторная беременность; повторными роды были у 16 женщин (36,3%). Из 44 новорожденных в срок родились 24 ребенка, преждевременно — 20; все дети родились живыми. Во всех 12 случаях нежеланных беременностей роды были преждевременными, все новорожденные имели признаки тяжелой ВУИ, которая привела к полиорганной недостаточности, и как результат — к смерти детей. При анализе 38 случаев желанных беременностей, при которых женщины состояли на учете в женских консультациях и находились под регулярным наблюдением акушеров-гинекологов, выявлено следующее. У всех 38 пациенток беременность протекала с осложнениями (рис. 3): по поводу угрозы прерывания в разные сроки беременности проходили лечение в стационаре 30 женщин (79%); анемия легкой и средней степени наблюдалась у 26 (68%); ОРВИ во время беременности пе-

ренесли 8 пациенток (21%); гестоз второй половины беременности — 16 женщин (42%). Особое внимание обращает на себя высокий процент заболеваний мочеполового тракта у этих женщин — 29 из 38 беременных (76%) перенесли пиелонефрит, или пиелостит, или пиелит во время данной беременности.

В последние годы, при определенном прогрессе в неонатальной интенсивной помощи, возрос интерес к *U. urealyticum*, в связи с возможной ролью этого возбудителя в перинатальной смертности и заболеваемости. В отделении реанимации и интенсивной терапии новорожденных нами проводилось скрининговое обследование маловесных детей по определению *U. urealyticum* в респираторном тракте с целью выявления связи между нахождением данного возбудителя и повышенным риском реализации ранней пневмонии и тяжелой бронхолегочной дисплазии.

В ходе проведенной работы было обследовано 98 маловесных новорожденных, у матерей которых во время данной беременности была диагностирована урогенитальная уреоплазменная инфекция. Матерям данных детей, в зависимости от инфекции, была проведена терапия, в разные сроки беременности, согласно протоколу (Антибактериальная терапия: джозамицин 500 мг 3 р/сутки, азитромицин 1,5 г.).

U. urealyticum была выделена в 50% случаев (47 из 94 детей с проявлениями бронхолегочной дисплазии различной степени тяжести). При этом у 79% (37) *U. urealyticum*-положительных детей, возбудитель определялся при заборе аспиратов в первые сутки жизни, а у остальных — на 3-5 сутки. При сравнении *U. urealyticum*-негативных и *U. urealyticum*-положительных групп обследованных не было отмечено достоверных различий по срокам рождения, весу при рождении, частоте родового излития околоплодных вод и наличию перинатальной гипоксии. Все обследованные дети имели клинические проявления РДС, требовавшего различных режимов ИВЛ и различной по длительности дополнительной оксигенации. Рентгенологические признаки пневмонии в течение первой недели жизни определялись у 37,2% (35) обследованных детей. В группе новорожденных с реализацией пневмонии в этом воз-

расте *U.urealyticum* была обнаружена в 71,4% (25). Процент новорожденных с признаками пневмонии был значительно выше в группе *U.urealyticum*-положительных детей в сравнении с группой *U.urealyticum*-негативных (53,1% и 21,2% соответственно). Длительность оксигенотерапии в группе *U.urealyticum*-положительных новорожденных значительно превышала таковую в группе *U.urealyticum*-негативных ($35,6 \pm 4,2$ и $16,4 \pm 2,1$ дней соответственно). Из 94 обследованных новорожденных 12 имели летальный исход в течение первых 7 дней жизни: 7 в группе *U.urealyticum* положительных и 5 *U.urealyticum* негативных. У *U.urealyticum*-положительных новорожденных рентгенологические признаки ранней бронхолегочной дисплазии выявлялись в 22,5%, у *U.urealyticum*-негативных — в 2,3%. Риск сохраняющейся зависимости от дополнительных дотаций кислорода в постконцептуальном возрасте 36 недель в группе *U.urealyticum* положительных детей был в 11 раз выше, чем в группе *U.urealyticum* негативных. Таким образом, выделение *U.urealyticum* из респираторного тракта маловесных новорожденных напрямую коррелировало с реализацией ранней пневмонии и формированием бронхолегочной дисплазии.

Таким образом, проведенный нами анализ младенческой смертности от внутриутробных инфекций позволил выявить решающее влияние инфекций во время беременности матери и сделать вывод о необходимости своевременного и адекватного лечения любой инфекции, в том числе и TORCH, на уровне как женской консультации, так и акушерского стационара. Только при таких условиях мы можем надеяться на снижение младенческой смертности от внутриутробных инфекций.

При анализе недостатков, которые имели место в лечении и ведении беременных на разных уровнях оказания помощи, выявлены следующие, встречающиеся наиболее часто.

- 1) Недостаточная терапия генитальных инфекций и гнойно-воспалительных заболеваний во время беременности.

- 2) Недооценка роли TORCH-инфекции в развитии генерализованных форм ВУИ.

- 3) Неполноценная терапия беременных с УГИ, обусловленными микоплазмозом.

В связи с результатами проведенного исследования мы считаем целесообразным предложить следующие алгоритмы диагностики и терапии генитальных инфекций у женщин.

Диагностический минимум вирусных и бактериальных инфекций:

Синдром врожденной краснухи: у матери - серологическое исследование крови методом ИФА для определения титров IgM, IgG к вирусу краснухи. У ребенка - обнаружение вируса, вирусных антигенов (ПЦР) или нуклеиновой кислоты в биоптатах ворсин хориона, в амниотической жидкости. ПЦР-обнаружение вируса краснухи (ротоглотка, моча). Определение специфического IgM+ в сыворотке крови. Рост уровня IgG в первые месяцы жизни.

Врожденная цитомегаловирусная инфекция: у матери - ПЦР для выявления генома вируса. Серологическое исследование (ИФА для определения титра IgM, IgG). У ребенка - обнаружение ДНК вируса в амниотической жидкости. ПЦР-обнаружение вируса ЦМВ (слюна, моча). Определение специфического IgM+ в сыворотке крови. Рост уровня IgG в первые месяцы жизни.

Врожденная инфекция, вызванная вирусом простого герпеса [Herpes simplex]: у матери - ПЦР для выявления генома вируса. Серологическое исследование (ИФА для определения титра IgM, IgG). У ребенка - ПЦР-обнаружение ДНК вируса ВПГ (слюна, моча). Определение специфического IgM+ в сыворотке крови. Рост уровня IgG. При выявлении у ребенка антигена ВПГ или антител класса М при уровне антител класса G, более высоком, чем у матери, следует диагностировать неонатальный герпес. В случае обнаружения IgM или 3-4-х кратного возрастания титра IgG следует также диагностировать неонатальный герпес.

Урогенитальный хламидиоз: у матери - культуральное исследование, ПЦР, ПИФ. Материал: цервикальный соскоб, из уретры, конъюнктивы, задняя стенка глотки, осадок мочи. У ребенка - результаты обследования матери. Мазок из конъюнктивы глаз (на 1-3, 5-7, 10-14 сутки после родов) ПИФ, ПЦР, определение титра хламидийных антител методом ИФА. Гистология плаценты.

Урогенитальный микоуреаплазмоз: у матери - ПЦР для предварительной постановки диагноза, посев с определением КОЕ/мл (обнаружение возбудителя в исследуемом материале в количестве более 10^4 КОЕ/мл – наличие инфекционного процесса). Материал: слизь цервикального канала, из уретры. У ребенка - результаты обследования матери ПЦР, культуральное и серологическое исследования. Гистология плаценты.

Терапия основных ВУИ:

Синдром врожденной краснухи: у матери - введение нормального человеческого иммуноглобулина или иммуноглобулина с высоким содержанием антител против краснухи по 250 мг, курс лечения 6 инфузий, 1500 мг препарата как можно раньше после серологической верификации диагноза, через 3-4 дня – дополнительно 1500 мг). Во 2 и 3 триместрах беременности дополнительно - интерферон альфа-2 с таурином 250 000 МЕ в виде вагинальных суппозитория 2 раза в день 10 дней. У ребенка - введение нормального человеческого иммуноглобулина или антикраснушного иммуноглобулина. Человеческий Ig – по 25 мл, курс лечения 3-5 инфузий (1500 мг препарата как можно раньше после серологической верификации диагноза, через 3-4 дня – дополнительно 1500 мг).

Врожденная цитомегаловирусная инфекция: у матери - при доказанном первичном инфицировании (пороки развития) – прерывание беременности. Во 2 и 3 триместрах беременности - циклоферон. Специфический иммуноглобулин (цитотект – по 5 мл 2 раза в неделю 14 дней). Антицитомегаловирусный человеческий иммуноглобулин по 3 мл внутримышечно 1 раз в 3 дня 4-5 инъекций. Курсы метаболической терапии. ЭЛОК. Плазмаферез. У ребенка - препаратом выбора для этиотропного лечения врожденной ЦМВИ является цитотект - специфический гипериммунный антицитомегаловирусный иммуноглобулин для внутривенного введения. При манифестных формах цитомегаловирусной инфекции цитотект назначается: по 2 мл/кг/сутки с введением через 1 день, на курс - 3-5 введений или по 4 мл/кг/сутки с введением через каждые 3 дня - в 1-й день терапии, на 5-й и на 9-й день терапии. В

дальнейшем суточная доза снижается до 2 мл/кг/сутки и, в зависимости от клинической симптоматики и активности инфекционного процесса, цитотект вводится еще 1-3 раза с тем же интервалом (при помощи перфузионного насоса со скоростью не более 5-7 мл/час).

Врожденная инфекция, вызванная вирусом простого герпеса [Herpes simplex]: у матери - в I триместре беременности применение стимуляторов неспецифического иммунитета растительного происхождения (женьшень, эхиноцея), витамины группы В, аскорбиновая кислота, витамин Е по 200 мг в сутки. При наличии высыпаний – обработка высыпаний раствором бриллиантовой зелени, гелем «Эпиген». С 10-й недели - интерферон альфа-2 с таурином 250 000 МЕ в виде вагинальных суппозитория 2 раза в день 10 дней. Во 2 триместре беременности в 28-30 недель или при наличии манифестных симптомов – противовирусная терапия (ацикловир, валацикловир). Курсы метаболической терапии. В 3 триместре беременности - за 2 недели до родов или при наличии манифестных симптомов – противовирусная терапия (ацикловир, валацикловир). Применение стимуляторов неспецифического иммунитета растительного происхождения (женьшень, эхиноцея), витамины группы В, аскорбиновая кислота, витамин Е по 200 мг в сутки. При наличии высыпаний – обработка высыпаний раствором бриллиантовой зелени, гелем «Эпиген», мазью ацикловир 5% 4-5 раз в день. У ребенка - при всех формах неонатальной герпетической инфекции показана специфическая противовирусная терапия. У новорожденных при локализованных формах заболевания применяют ацикловир внутривенно в дозе 45 мг/кг/сут, при генерализованной инфекции и менингоэнцефалите - в дозе 60 мг/кг/сут. Длительность лечения ацикловиром зависит от формы неонатального герпеса. При вовлечении в патологический процесс кожи и слизистых оболочек в случае внутривенного введения ацикловира дополнительное использование препаратов ацикловира местного действия не является необходимым. При генерализованной форме инфекции в комплексной терапии новорожденных, в том числе недоношенных де-

тей, могут быть использованы стандартные внутривенные иммуноглобулины, а также интерферон альфа-2 с таурином 250 000 МЕ в виде вагинальных суппозиторий 2 раза в день 10 дней.

Урогенитальный хламидиоз: у матери - задача лечения – предупредить инфицирование плода. Антибактериальная терапия – джозамицин, азитромицин. Метаболическая терапия – витамин Е (растительного происхождения), метионин, фолиевая кислота. Восстановление биоценоза влагалища – лекарственные средства, содержащие культуры бактерий (вагинальный пробиотический комплекс (*L.acidophilus*, эстриол, лактоза) или продукты жизнедеятельности бактерий. Коррекция маточно-плацентарного кровотока – аскорбиновая кислота, депротеинизированный гемодериват из крови молочных телят, сухой (водный) экстракт свежих листьев артишока полевого, эссенциале, канефрон Н. Местное лечение: интравагинальное введение 2% крема «Далацин». У ребенка - препаратами выбора у являются: эритромицин 20-50 мг/кг/сутки; спирамицин 100 мг/кг/сутки (на 3 капельные инфузии); азитромицин 5-10 мг/кг 1 раз в день.

Урогенитальный микoureapлазмоз: у матери - задача лечения – предупредить инфицирование плода. Антибактериальная терапия – джозамицин, азитромицин. Метаболическая терапия – витамин Е (растительного происхождения), метионин, фолиевая кислота. Восстановление местного иммунного статуса - иммуноглобулин 0,5-12 г (флаконы с лиофилизированным порошком) в/м или в/в. Доза и курс лечения – индивидуально. Интерферон 150000-1000000 МЕ в составе препаратов для вагинального и ректального введения (суппозитории). Курс – 5-10 дней, повторные курсы по показаниям. Восстановление биоценоза влагалища – лекарственные средства, содержащие культуры бактерий (вагинальный пробиотический комплекс - *L.acidophilus*, эстриол, лактоза) или продукты жизнедеятельности бактерий. Коррекция маточно-плацентарного кровотока – аскорбиновая кислота, депротеинизированный гемодериват из крови молочных телят, сухой (водный) экстракт свежих листьев артишока полевого, эссенциале, канефрон Н.

Заключение

Исходя из вышеизложенного основными путями снижения младенческой смертности от внутриутробных инфекций мы считаем следующие.

1. Своевременное выявление и адекватное лечение любых генитальных инфекций и гнойно-воспалительных заболеваний во время беременности.

2. При УГИ беременных, обусловленных микoureapлазмозом, антибактериальную терапию целесообразно дополнять иммуномодулирующей терапией, направленной на восстановление местного иммунного статуса.

Литература

1. Шунько, Э.Э. Факторы перинатального риска і актуальні проблеми сучасної неонатології / Э.Э. Шунько // Мед. всесвіт. – 2002. – №1-2. – С. 3–7.
2. Актуальные проблемы перинатологии по материалам анализа младенческой смертности в г. Киеве за 2002-2003 гг. / Л.В. Ковинько [и др.] // Соврем. педиатрия. – 2004. – № 3. – С. 11–15.
3. Цинзерлинг, В.А. Перинатальные инфекции (вопросы патогенеза, морфологической диагностики и клинко-морфологических сопоставлений): практ. рук. / В. А. Цинзерлинг, В. Ф. Мельникова. – СПб.: Элбис СПб, 2002. – 352 с.
4. Сидорова, И.С. Диагностика и лечение внутриутробной инфекции в различные периоды беременности / И.С. Сидорова, И.О. Макаров, С.М. Воеводин // Акуш. и гинекол. – 2004. – № 2. – С. 40–45.
5. Охотникова, И.М. Значение внутриутробной вирусной инфекции в органной патологии детей грудного возраста / И.М. Охотникова, В.А. Агейкин, Л.С. Лозовская // Мед. науч. и учеб.-метод. журн. – 2001. – № 5. – С. 81–87.
6. Врожденные пороки развития. Пренатальная диагностика и тактика / под ред. Б. М. Петриковского, М.В. Медведева, Е.В. Юдиной. – М.: РАВУЗДПГ: Реальное время, 1999. – 325 с.
7. Шарапова, О.В. Проблемы инфекционной заболеваемости в России в новом тысячелетии / О.В. Шарапова // Педиатрия. – 2004. – № 4. – С. 4–6.
8. Юлиш, Е.И. Врожденные и приобретенные TORCH-инфекции у детей / Е.И. Юлиш, А.П. Волосовец. – Донецк: Регина, 2005. – 216 с.

Поступила 06.04.2012 г.

Принята в печать 04.06.2012 г.