



УДК 618.32 - 024.61 - 055.26 : 610.642 - 053.13/.31] 019 (571.6)

О.В. Островская, Н.М. Ивахнишина, Е.Б. Наговицына, Т.М. Бутко, М.А. Власова, О.И. Морозова, О.В. Кожарская, Н.М. Пуховская, Н.С. Мусатов

ИНФЕКЦИОННЫЕ ФАКТОРЫ ПРИ ПЕРИНАТАЛЬНОЙ СМЕРТНОСТИ*

Хабаровский филиал Дальневосточного научного центра физиологии и патологии дыхания СО РАМН - НИИ охраны материнства и детства; ГУЗ "Детская краевая клиническая больница"; ГУ "Хабаровская противочумная станция"; ГУЗ "Перинатальный центр", г. Хабаровск

Проблема снижения перинатальной заболеваемости и смертности — ключевая в службе охраны здоровья женщин и детей. Перинатальная смертность (ПС) включает мертворождаемость (смерть наступила до родов или в родах) и раннюю неонатальную смертность (смерть наступила в течение 168 ч после рождения ребенка). Показатели ПС в Дальневосточном федеральном округе в 1998-2002 гг. (18,3; 15,8; 14,9; 15,1; 13,8‰) превышали общероссийские показатели (15,03; 14,24; 13,18; 12,8; 12,08‰ соответственно), а также показатели европейских стран (5,7-9,7‰) [1, 3]. Наметилась тенденция к снижению ПС.

Целью исследования было провести анализ причин ПС, определить значение эндогенных инфекций матери в формировании репродуктивных потерь.

Материалы и методы

По протоколам вскрытия патолого-анатомического отделения Детской краевой клинической больницы проведен сравнительный анализ причин перинатальной смерти в 1998 г. (246 случаев) и в 2002 г. (226 случаев). Аутопсийный материал с морфологическими признаками внутриутробной инфекции (ВУИ) от 103 погибших плодов и новорожденных исследован методом полимеразной цепной реакции (ПЦР). Проводили индикацию фрагментов ДНК или РНК Herpes simplex virus, Cytomegalovirus, Enteroviruses, Rubella virus, Chlamydia trachomatis, Mycoplasma hominis,

Mycoplasma genitalium, Ureaplasma urealyticum, Epstein-Barr virus, Human herpes virus 6 type, Human Influenza virus A, Human Influenza virus B, Adenovirus general, Human respiratory syncytial virus, Streptococcus pneumoniae, Streptococcus agalactiae, Toxoplasma gondii, Listeria monocytogenes. Для прободготовки использовали модифицированный метод фенольно-щелочной экстракции, для амплификации — наборы НПФ "Литех" и ООО "Изоген" (Москва). Исследовали пробы легкого, сердца, печени, почек, головного мозга, селезенки, надпочечников, плаценты. В случаях определения L.monocytogenes методом ПЦР положительные образцы изучали на питательных средах с определением биохимических свойств возбудителя. В качестве группы контроля исследовали абортный материал от 40 случаев артифициальных абортов.

Результаты и обсуждение

Из данных табл. 1 видно, что основные причины ПС за 14 лет — с 1988 по 2002 г. — значительно изменились. Основной причиной антенатальной и интранатальной гибели плодов является асфиксия вследствие острой и хронической плацентарной недостаточности, плацентитов, пороков развития плаценты и пу-

* Работа выполнена при поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (грант №04-04-97006).

Сравнение результатов анализа структуры и причин в 1988 и 2002 гг., %

Перинатальная смертность	Причина гибели плода и новорожденного	1988 г., n=246	2002 г., n=226	Кратность
Мертворожденные	Асфиксия	64,6±3,0*	52,4±3,3	0,8*
	ВПР	11,5±2,0	12,0±2,1	1,0
	ВУИ как основная причина	6,2±1,5*	32,2±3,1	5,1
Неонатальная	Синдром дыхательных расстройств	56,0±3,2*	26,4±2,9	0,47
	ВПР	16,3±2,3*	27,4±2,9	1,7
	ВУИ как основная причина	14,6±2,3*	40,2±3,2	2,7
ВУИ как основное сочетанное, фоновое заболевание в целом по группам ПС		41,5±3,14*	92,3±1,8	2,2
Венерические болезни - сифилис		0±1,6*	11,1±2,1	11,1
- гонорея		0,4±0,4	0,4±0,4	0
Состояние матери: - экстрагенитальные заболевания		9,3±1,8*	24,4±2,8*	2,6
- тяжелая анемия		3,2±1,1*	11,1±2,1	3,4
- болезни мочеполовой системы		12,2±2,1*	24,3±2,8	2,0
Осложнения беременности		65,8±3,0	66,8±3,1	1,0
Осложнения родов: - длительный безводный период		14,2±2,2*	5,0±1,4	0,3
- родовая травма		2,8±1,0	2,2±1,2	0,7
- кровоизлияние во внутренние органы		15,4±2,3*	42,4±4,19	2,7
Мед. прерывание беременности		8,1±1,7	7,2±2,1	0,8

Примечание.* — достоверность различий по Стьюденту, $p < 0,001$.

повины, неправильного прикрепления плаценты, гестозов. В 1988 г. на 2 месте среди основных причин мертворождений были врожденные пороки развития (ВПР), на 3 — ВУИ. В 2002 г. в 5,1 раза возросло число ВУИ, которые переместились на 2 место среди причин смерти, и несколько снизилась роль асфиксии.

В 2002 г. у погибших в раннем неонатальном периоде и новорожденных синдром дыхательных расстройств, как основную причину смерти, регистрировали в 2,1 раза реже, чем в 1988 г., в том числе болезнь гиалиновых мембран, синдром массивной аспирации, диспластические процессы в легких, незрелость легких к гестационному сроку, ателектазы — нераскрытие альвеол легких. В то же время возросла доля ВПР и ВУИ в 1,7 и 2,7 раза ($p < 0,01$). ВУИ как основная причина смерти была установлена в 40,2% случаев. В структуре причин ранней неонатальной смерти новорожденных в 2002 г. ВУИ заняли 1 место.

Если учесть, что при морфологическом исследовании ВУИ диагностируется не только как основное, но и как сочетанное и фоновое заболевание, то в це-

Целью работы был анализ причин перинатальной смертности. Проведено сравнение причин перинатальной смертности в 1988 г. (246 случаев) и в 2002 г. (226 случаев). Исследован аутопсийный материал от 103 погибших плодов и новорожденных. Методом полимеразной цепной реакции выявляли ДНК или РНК перинатально значимых вирусов и бактерий. Установлено увеличение за 14 лет в 2,2 раза доли внутриутробных инфекций как причины перинатальных потерь. Это связано с ухудшением состояния женщин до беременности: увеличением частоты экстрагенитальных заболеваний, воспалительных заболеваний мочеполовой системы, снижением иммуно-эндокринного статуса. При исследовании аутопсийного материала в 80,4% случаев определены возбудители внутриутробных инфекций: герпес-вирусы, энтеровирусы, вирус краснухи, респираторные вирусы, стрептококки, возбудитель листериоза.

O.V. Ostrovskaya, N.M. Ivakhnishina, E.B. Nagovitsina,
T.M. Butko, M.A. Vlasova, O.I. Morozova,
O.V. Kozharskaya, N.M. Pukhovskaya, N.S. Musatov

INFECTIOUS FACTORS IN THE STRUCTURE OF PERINATAL MORTALITY

Khabarovsk subsidiary of state organization Far eastern research center of respiratory pathology and physiology Siberian Branch of Russian Academy of Medical Sciences - Mother and child care institute; Khabarovsk Territorial Children's hospital; Khabarovsk Perinatal center; Khabarovsk Contraplague station

Summary

Perinatal deaths reasons were analyzed in this work. Comparative analyze for 1998 (246 cases) and 2002 (226 cases) years was carry out. Autopsy materials from 103 died fetus and newborns for viral and bacterial DNA and RNA detection were examined by polymerase chain reaction. The part of intrauterine infections as the main reason of perinatal deaths increased 2,2 times for 14 years. It depends upon the worsening of women's status before pregnancy, increasing the number of extra genital diseases and inflammatory diseases of genitourinary tract, depressing of immune and endocrine systems. Intrauterine infections agents were detected in 80,4% of autopsies: herpes virus, enterovirus, rubella virus, respiratory virus, streptococcus and listeriosis.

лом при ПС в 2002 г. ВУИ определяли в 2,2 раза чаще, чем в 1988 г. ($p < 0,01$).

Доля болезней перинатального периода, которые в большей степени, чем другие причины, зависят от применяемых технологий, от мастерства специалистов, их практического опыта и теоретических знаний, снизилась за 14 лет в 1,8 раза, в то время как доля ВУИ повысилась в 2,2 раза, ВПР — в 1,4 раза.

Рост ВУИ в структуре ПС можно объяснить ухудшением состояния здоровья женщин фертильного возраста до беременности. Экстрагенитальные заболевания, тяжелая анемия, болезни мочеполовой системы выявлены у них в 2,0-3,4 раза чаще, чем в 1988 г. Снижение иммуноэндокринного статуса, низкий уровень прогестерона и высокая доля вторичных иммунодефицитных состояний у женщин г. Хабаровска определе-

Таблица 2

**Выявление возбудителей перинатальных инфекций
в различных органах погибших плодов и новорожденных**

Исследуемые органы	Выявляемые возбудители				Всего
	CMV	VHS	EVs	Rub.	
Головной мозг	4/50*	3/53	3/51	5/52	15/206
	8,00 ±3,83	5,60 ±3,15	5,88 ±3,20	9,62 ±4,09	7,28 ±1,87
Сердце	0/11	0/11	2/23	2/15	4/60
	0 ±26,66	0 ±26,66	8,69 ±5,87	13,30 ±8,77	6,66 ±3,22
Легкие	5/50	1/55	1/50	3/50	10/205
	10,00 ±4,24	1,82 ±1,80	2,00 ±1,97	6,00 ±3,36	4,87 ±1,50
Печень	5/50	4/53	5/51	3/47	17/201
	10,00 ±4,24	7,54 ±3,60	9,80 ±4,16	6,38 ±3,56	8,45 ±1,96
Почки	5/48	4/53	5/49	4/46	18/143
	10,42 ±4,41	7,54 ±3,6	10,20 ±4,23	8,69 ±4,15	12,58 ±2,77
Селезенка	8/32	2/32	6/31	0/27	16/122
	25,00 ±7,65	6,25 ±4,27	19,35 ±7,09	0 ±12,90	13,11 ±3,06
Надпочечники	1/4	0/4	1/5	1/5	3/8
	25,00 ±21,65	0 ±50,00	20,00 ±17,88	20,00 ±17,88	16,66 ±8,77
Всего	28/245	14/261	23/260	18/242	83/955
	11,42 ±2,03	5,36 ±1,39	8,85 ±1,76	7,44 ±1,68	8,69 ±0,91

Примечания. * — числитель — абсолютное число выявленных возбудителей/кол-во исследованных образцов; знаменатель — %±m; CMV — вирус цитомегалии; VHS — вирус герпеса простого; EVs — энтеровирусы; Rub — вирус краснухи.

ны в работах сотрудников Хабаровского НИИ охраны материнства и детства в предыдущие годы [2, 4].

В 2002 г. причиной ПС в 11,5% случаев стал сифилис, который не регистрировали в прошлые годы. Нарко- и никотинозависимыми были 6,9% рожениц, 20% женщин не становятся на учет по беременности и не наблюдаются в женских консультациях, у 20% матерей погибших плодов и новорожденных был длительный безводный период в родах (до 14 сут), возраст вступления в половые отношения снизился до 12 лет. Эти факты связаны с деструктивными процессами в обществе, со снижением социального статуса семьи, с равнодушным отношением общества к проблемам молодой семьи.

Исследование аутопсийного материала с морфологически выявленными признаками ВУИ методом ПЦР подтвердило наличие возбудителей перинатальных инфекций в 80,4±3,9% случаев. Изучение контрольной группы — абортного материала от 40 случаев медицинского прерывания беременности — выявило инфекционные агенты в 10,0±4,7% случаев, восьмикратная разница статистически достоверна ($p<0,001$).

В аутопсийном материале от погибших плодов и новорожденных чаще всего выявляли герпес-вирусы — 48,6%, энтеровирусы — 32,4%, вирус краснухи —

27,0%, респираторные вирусы — 18,9%, стрептококки — 16,2%. Моноинфекции составили 62,2%, сочетание возбудителей выявлено в 37,8% случаев. Не выявили возбудителей токсоплазмоза, уреаплазмоза, хламидиоза, вируса Эпштейна-Барра.

Проведен анализ детекции инфекционных агентов в различных органах. Из данных табл.2 видно, что в целом возбудители перинатальных инфекций определяли в 8,7% исследуемых образцов органов погибших. Чаще всего выявляли цитомегаловирус (11,2%) и энтеровирусы (8,85%), причем цитомегаловирус достоверно чаще, чем вирус краснухи (7,44%) и герпеса простого (5,36%) ($p<0,05$). Самый высокий показатель детекции вирусов был в надпочечниках (16,7%), селезенке (13,1%), почках (12,6%), печени (8,45%). Выраженного тропизма отдельных вирусов к каким-либо определенным органам и тканям не выявлено, так как различия в показателях статистически не достоверны. Но в тканях сердца чаще обнаруживали вирус краснухи и энтеровирусы, в печени, почках, селезенке — энтеровирусы и вирус цитомегалии.

В случаях определения возбудителей внутриутробных инфекций методом ПЦР в тканях и клетках морфологически обнаружены изменения, характерные для вирусных и вирусно-бактериальных инфекций (лимфоидная или лимфоцитарная инфильтрация, некробиотические или некротические изменения, серозное периваскулярное воспаление с диапедезными кровоизлияниями, пролиферативный эндovasкулит, клетки с гиперхромными ядрами и явлениями глыбчатого распада ядерного вещества, гигантоклеточный метаморфоз, образование симпластов), признаки иммунодефицитного состояния (акцидентальная трансформация тимуса, лимфоидная гиперплазия и преждевременная жировая трансформация тимических долек, кистозное перерождение тимических телец, гипоплазия или «аденоматозное» изменение коры надпочечников, вакуолизация клеток мозгового слоя надпочечников), а также тканевые дисплазии (нарушение цитоархитектоники коры и очаговый глиоматоз перивентрикулярных отделов головного мозга, бронхореспираторная гипоплазия и фиброзная дисплазия легких, фиброзная дисплазия и липоматоз долек околоушных слюнных желез, незидиодисплазия, микронефрония).

При исследовании на листериоз проб органов от 40 плодов, погибших антенатально при поздних выкидышах и преждевременных родах на сроке гестации от 26 до 38 нед. беременности, ДНК *L.monocytogenes* была обнаружена в 20,0% случаев, преимущественно в печени, почках и селезенке. При этом морфологическое исследование показало наличие признаков генерализованной инфекции с гранулезно-некротическими очагами в этих же органах. Ранее при исследовании сывороток крови 100 женщин с отягощенным акушерским анамнезом в 25% случаев были выявлены антигемагглютинины к *L.monocytogenes* в высоких титрах ($>1:400$) [5].

Выводы

1. Доля ВУИ в структуре ПС возросла в последние годы в 2,2 раза. Это связано с ухудшением состояния здоровья женщин репродуктивного возраста.

та до беременности, увеличением частоты экстрагенитальных заболеваний, воспалительных заболеваний мочеполовой системы, со снижением иммуно-эндокринного статуса, что может быть обусловлено интегральным влиянием неблагоприятных экологических факторов.

2. Часть причин ПС связана с деструктивными процессами в обществе, падением уровня жизни, статуса семьи: 20% женщин не становятся на учет по беременности и не наблюдаются в женских консультациях, у 20% матерей погибших плодов и новорожденных был длительный безводный период в родах (до 14 сут), возраст вступления в половые отношения снизился до 12 лет, 11,5% ПС обусловлено сифилисом и гонореей, появились нарко- и никотинозависимые роженицы.

3. При исследовании аутопсийного материала от погибших плодов и новорожденных в 80,4% случаев определены фрагменты генома возбудителей перинатально значимых инфекций. При этом морфологическими методами выявлены признаки инфекционно-воспалительных процессов, иммунодефицитных состояний и тканевые дисплазии.

4. Выявление антител к *L. monocytogenes* у женщин с отягощенным акушерским анамнезом и определение

ДНК листерий в 20% случаев исследований при фетинфантильных потерях свидетельствует о существовании природного очага листериоза в Хабаровском крае и о важности дальнейшего изучения влияния листериоза на формирование репродуктивных потерь.

Л и т е р а т у р а

1. Демидов В.Н. // Мат. V Рос. научного форума "Охрана здоровья матери и ребенка". М., 2003. С. 376-379.

2. Козлов В.К., Боровская Т.Ф., Тимошин С.С. и др. // Тихоокеанский мед. журнал. 1999. №3. С. 36-39.

3. Козлов В.К. // Мат. науч.-практ. конф. "Комплексная оценка состояния здоровья детей и подростков в Дальневосточном регионе". Хабаровск, 2004. С. 3-25.

4. Кузнецова С.В. Гормональный статус женщин при физиологической беременности в условиях г. Хабаровска: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Хабаровск, 1998. 40 с.

5. Пуховская Н.М., Мусатов Ю.С., Иванов Л.И. и др. // Сб. трудов VI Всерос. науч.-практ. конф. "Генодиагностика инфекционных болезней". Новосибирск, 2005. С. 146-148.



УДК 616 - 092 (517.56)

Я.А. Ахременко, Е.П. Красноженов

МЕХАНИЗМЫ НАРУШЕНИЙ КОЛОНИЗАЦИОННОЙ РЕЗИСТЕНТНОСТИ В АСПЕКТЕ ФОРМИРОВАНИЯ ПРЕМОРБИДНЫХ СОСТОЯНИЙ У ДЕТЕЙ

Медицинский институт Якутского государственного университета,
г. Якутск; Сибирский государственный медицинский университет,
г. Томск

Под колонизационной резистентностью (КР) подразумевается совокупность механизмов, придающих индивидуальную стабильность нормальной микрофлоре и обеспечивающих предотвращение заселения хозяина посторонними микроорганизмами. Динамическое равновесие в системе "макроорганизм — микрофлора — окружающая среда" поддерживается благодаря многочисленным функциям нормальной микрофлоры и местной иммунологической защите слизистых оболочек, совместно функционирующих как единый биологический барьер, противостоящий колони-

зации патогенными и условно-патогенными микроорганизмами [3, 6].

Установлена патогенетическая роль нарушений микробного пейзажа кишечника и иммунологической реактивности организма в развитии преморбидных состояний, особенно у детей. Нарушения в микробиоценозе кишечника наступают задолго до клинических проявлений, ведут к формированию состояния предболезни и являются факторами риска для развития аллергических заболеваний, болезней органов дыхания, пищеварения, формирования иммунодефицитных состояний [1, 2, 6].