

УДК 618.39:616.9-07-08

Л.А. Агаркова, И.Ю. Бухарина, Н.А. Габитова

E-mail: perinat@tomsk.net

ОПЫТ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ СОВРЕМЕННЫХ АЛГОРИТМОВ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ ПЕРИНАТАЛЬНО ЗНАЧИМЫХ ИНФЕКЦИЙ У ЖЕНЩИН С НЕВЫНАШИВАНИЕМ БЕРЕМЕННОСТИ

ГУ НИИ акушерства, гинекологии и перинатологии
ТНЦ СО РАМН, г. Томск

ВВЕДЕНИЕ

Проблема невынашивания беременности до настоящего времени является одной из актуальных проблем современного акушерства [1, 2]. Благодаря внедрению в медицину новых технологий, появлению большого количества препаратов для коррекции нарушений менструальной и детородной функции женщины, на настоящий момент в беременность вступают пациентки с различными нарушениями репродуктивной сферы, для которых раньше наступление беременности было проблематичным. Нередко процесс подготовки к зачатию очень трудоемкий как для женщины, так и для врача, поэтому прерывание такой беременности – настоящая трагедия для супружеской пары. Привычное невынашивание беременности – весьма распространенная патология. По данным A.J. Wilcox и соавт. (1988), J. Kline, Z. Stein (1990), по меньшей мере 15% подтвержденных беременностей заканчиваются самопроизвольными абортами. Отмечено, что в группе женщин с привычным невынашиванием частота самопроизвольных выкидышей составляет 48-55%, а бесплодия – 30-35%. В большинстве случаев причины прерывания беременности известны: хромосомные и генетические аномалии плода, инфекционные, аутоиммунные, эндокринные заболевания беременной, анатомо-функциональные изменения гениталий женщины [1, 2]. Перинатально значимые инфекции занимают одно из ведущих мест в генезе невынашивания [3, 4]. Исследования последних лет показали, что у женщин с синдромом потери плода бактериально-вирусная колонизация эндометрия встречается статистически значимо чаще, чем у женщин с нормальным акушерским анамнезом. Соответственно, данная патология, учитывая ее распространенность, вносит значимый вклад в младенческую и перинатальную смертность.

За последние годы перинатальная смертность в г. Томске имеет некоторую тенденцию к снижению (с 13,4‰ в 2005 до 9,6‰ в 2007 г.), достигая общероссийского показателя, однако этот уровень не

внушает оптимизма, оставаясь высоким по сравнению с показателями развитых стран. Внутриутробные инфекции уверенно занимают второе место в структуре мертворождаемости и ранней неонатальной смертности (12,5% и 20%, соответственно) [5, 6]. Среди них наиболее часто встречаются урогенитальный хламидиоз, врожденная неспецифическая пневмония и сифилис. При анализе деятельности акушерско-гинекологической службы г. Томска доказано, что 90% перинатальных потерь обусловлены условно предотвратимыми причинами. Соответственно, оптимизация алгоритмов диагностики и лечения перинатально значимых инфекций является ресурсом для снижения смертности и заболеваемости плода и новорожденных.

Цель исследования – оценить эффективность работы службы родовспоможения в диагностике и лечении перинатально значимых инфекций.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Нами проведено ретроспективное исследование, включающее анализ амбулаторных карт, историй родов и историй развития новорожденных от женщин, родоразрешенных за период с 1 января 2007 г. по 1 июля 2007 г. в МЛПУ родильный дом № 4 (физиологическое и наблюдательное отделения) и акушерской клинике ГУ НИИ АГиП ТНЦ СО РАМН. Для исследования были выбраны женщины с невынашиванием беременности в анамнезе, поскольку они являются приоритетным направлением работы указанных лечебных учреждений и находятся в группе риска по развитию внутриутробных инфекций (ВУИ). Критериями включения в исследование были: возраст беременных 18-35 лет, наличие в анамнезе одной и более потери беременности, беременные, у которых до или во время беременности диагностирована одна или несколько перинатально значимых инфекций (хламидиоз, микоплазмоз, уреаплазмоз, токсоплазмоз, цитомегаловирусная инфекция, герпетическая инфекция), а также те женщины, у которых инфекция была реализована у новорожденного. Подбор лечения в процессе беременности проводился строго индивидуально, с учетом основных звеньев патогенеза привычного невынашивания, возникающих осложнений и срока беременности. Основным принципом проводимой терапии было лечение угрожающих беременности осложнений, проведение ранней профилактики плацентарной недостаточности, а также лечебно-профилактические мероприятия для предупреждения активации вирусной инфекции [6-11]. Все женщины были разделены на 6 групп в зависимости от исхода для плода. В 1-ю группу вошли женщины, родившие здоровых детей. Во 2-ю группу мы отнесли пациенток, которые после выписки из родильного дома были госпитализированы в отделение патологии новорожденных с целью лечения внутриутробной инфекции плода, в 3-ю группу – беременных, дети которых погибли в раннем неонатальном пе-

риоде от ВУИ. В 4-й группе у новорожденных диагностирован возбудитель методом ПИФ (прямой иммунофлюоресценции) без каких-либо клинических проявлений. К 5-й группе были отнесены пациентки с диагнозом «врожденная задержка роста плода (ВЗРП)» различной степени, к 6-й – беременные с сочетанием ВЗРП и лабораторно подтвержденной инфекцией у плода.

При анализе медицинской документации оценивались следующие параметры: возраст, наличие/отсутствие экстрагенитальных заболеваний, гинекологический анамнез, наличие урогенитальных инфекций до беременности и их лечение, течение настоящей беременности (эпизоды гипертермии, симптомы угрозы прерывания беременности), косвенные ультразвуковые признаки ВУИ (взвесь в околоплодных водах, многоводие), методы диагностики ВУИ, лечебные мероприятия, предпринятые во время беременности, характер родов и изменения при гистологическом исследовании последа.

При статистической обработке использовали пакеты SPSS и MS Excel 2000. Применялись следующие методы статистического анализа: сравнение частот по критерию χ^2 и Фишера, сравнение средних значений количественных показателей по критерию Стьюдента для зависимых и независимых выборок. Проверка на нормальность распределения осуществлялась методом Шапиро-Уилка. Полученные цифровые данные морфоколичественного анализа, не противоречащие гипотезе о нормальности распределения, обработаны параметрическим методом (t-критерий Стьюдента). Для сравнения значений показателей, распределение которых не соответствовало нормальному, использовали непараметрические критерии (Крускала-Уоллиса, Манна-Уитни). Для оценки взаимосвязи между показателями частоты симптомов угрозы преждевременных родов, ультразвуковыми критериями ВУИ и исходом для плода был использован коэффициент ранговой корреляции Спирмена. Различия сравниваемых показателей считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Из 1155 родивших за указанный период времени в исследование были включены 244 пациентки, соответствующие критериям включения, что составило 20% от общего числа наблюдений. Данный показатель согласуется с литературными данными о частоте невынашивания беременности в популяции. Возраст женщин во всех группах статистически значимо не различался и в 83,5% случаев составил 20-35 лет. Экстрагенитальная патология диагностирована у 40,2% (90 женщин). Нами отмечено, что соматически здоровые женщины преимущественно относятся к 1-й группе – 38,2% (118 человек), а статистически значимо чаще экстрагенитальные заболевания встречаются в группах 5 и 6, где имело место рождение ребенка с ВЗРП (33,35% и 66,7%, соответственно).

Внутриматочные вмешательства в анамнезе имели 39,3% пациенток. Следует отметить, что только 7,6% женщин обследовались на наличие перинатально значимых инфекций до наступления беременности, 84,4% были направлены на обследование во время беременности, а 8% не обследовались вообще. Антибактериальную терапию до беременности получили 4% пациенток, причем практически все они относятся к 1-й группе. Течение беременности осложнилось наличием симптомов угрозы преждевременных родов в 46% наблюдений; указания на эпизоды гипертермии во время беременности имелись в 2,7% случаев. Ультразвуковые критерии ВУИ зафиксированы в 29% (из них 66,7% – у женщин 5-й и 6-й групп, где имело место сочетание ВЗРП и лабораторно подтвержденной инфекции у плода), многоводие – в 30,8% (преимущественно в группе с лабораторно подтвержденной ВУИ у плода). Преждевременные роды произошли только в 2,2 % наблюдений. Что касается диагностики перинатально значимых инфекций, то «золотой стандарт» (ПЦР+ИФА+ПИФ) соблюден только в 3,6% случаев. Наиболее часто диагностика проводилась методом ПИФ (58,5%) или сочетанием ПИФ и ИФА (16,1%). Преимущественно диагностировался урогенитальный хламидиоз (61,6%), остальные инфекции или их сочетание распределены примерно в равных пропорциях. 47,8% женщин с установленным диагнозом лечения не получали, 28,1% получили комплекс лечебных мероприятий, включающий метаболическую терапию, системную энзимотерапию вобэнзимом, иммуномодулирующую терапию без использования антибактериальных средств, у 24,1% женщин в лечение были включены антибиотики (сумамед, азитрокс, ровамицин). Препаратами выбора для лечения инфекции, вызванной внутриклеточными возбудителями, являются макролиды нового поколения.

Помимо высокой активности препаратов на внутриклеточные возбудители, такие как микопlasма, уреаплазма, хламидия, антибактериальная активность макролидов представлена также и в отношении большинства видов стрептококков (стрептококки групп А, В, С, F), включая пневмококки, и некоторых стафилококков. Они повышают чувствительность бактерий к фагоцитозу, в том числе и тех бактерий, на которые не оказывают прямого антимикробного воздействия (например, синегнойная палочка). Отсутствие антибактериальной активности макролидов в отношении грамотрицательных бактерий кишечной группы, энтерококков и ряда анаэробных бактерий делает их интактными по отношению к аэробному и анаэробному компонентам нормального биоценоза кишечника. Иными словами, они не способны нарушать колонизационную резистентность кишечника и вызывать дисбактериоз. Для препаратов данной группы характерно наличие таких фармакологических характеристик, как прекрасное проникновение в ткани, низкие дозировки, малая кратность введения,

хорошая клиническая и биологическая переносимость. Также макролиды обращают на себя внимание наличием отчетливой противовоспалительной активности, обусловленной их иммуномодулирующей способностью.

Изменения при гистологическом исследовании последа наблюдались в 86% случаев и были представлены воспалительными изменениями в сочетании с признаками плацентарной недостаточности; в 14% случаев послед оказался без изменений.

Особый интерес для нас представляли две группы женщин – 2-я и 3-я, дети которых были переведены в отделение патологии новорожденных для лечения ВУИ или умерли от данной нозологии. Таких пациенток оказалось 8 и 4, соответственно, что от инфицированных детей составило соответственно 24,24% и 12,12%, от числа исследованных женщин – 3,6% и 1,8%, соответственно и 0,7% и 0,35% от общего числа родов.

Среди этих женщин более 50% во 2-й группе и 75% в 3-й имели внутриматочные вмешательства, что вносит дополнительный вклад в инфекционный статус женщины, увеличивая уровень условно-патогенной внутриматочной микрофлоры. На перинатально значимые инфекции ни до беременности, ни во время беременности не обследовались 75% женщин. Течение гестационного процесса осложнилось развитием угрозы преждевременных родов только в 50% случаев, наличие многоводия и ультразвуковых маркеров инфекции отмечено в 25%. Лечение до беременности эти женщины не получали, а во время беременности только трое из них получили антибактериальное лечение сумамедом в курсовой дозе 1,0 г. У 2 женщин из каждой группы роды произошли преждевременно, в сроки 34-37 недель. Изменения при гистологическом исследовании последа проявлялись хориоамнионитом, базальным децидуитом, признаками хронической плацентарной недостаточности. Возбудитель у новорожденных диагностировали методом ПИФ: хламидиоз определен у всех умерших детей и у двоих детей, переведенных в отделение патологии новорожденных, у остальных – сочетание хламидийной и уреаплазменной инфекции; у двух детей выявить специфический возбудитель не удалось, в данном случае более вероятно наличие неспецифической инфекции.

При анализе течения и исходов беременности в зависимости от объема проведенной терапии нами было выделено три группы женщин. Первую составили 106 женщин, которые во время беременности не получали лечения перинатально значимых инфекций; вторую – 63 женщины, которые во время беременности получили только иммуномодулирующую, метаболическую терапию; третьей группе (55 пациенток) помимо метаболической и иммуномодулирующей терапии назначались антибактериальные средства. Анализ течения беременности у женщин первой группы свидетельствует о наличии у 21,7%

из них симптомов угрозы преждевременных родов, что статистически значимо выше, чем в группах женщин, которые получали лечение ($p=0,01$). Многоводие диагностировано у 27,4%, изменения при гистологическом исследовании последа выявлены в 77% и характеризовались воспалительными изменениями. При анализе данных гистологического исследования последа выявлены статистически значимые ($p<0,01$) различия в частоте развития плацентарной недостаточности у женщин, которые не получали лечения, и у пациенток, которым проводилась комплексная терапия внутриутробной инфекции. Наиболее важным является то, что в группе женщин, которые не получали лечения во время беременности, неблагоприятный исход для новорожденного зарегистрирован в 2,5 раза чаще, чем в остальных группах: 12,5% детей умерли по причине внутриутробной инфекции, 15% переведены в отделение патологии для лечения данной нозологии, у остальных диагностирован возбудитель методом ПИФ и/или имело место ВЗРП.

Возможно, низкая частота выполнения диагностических мероприятий в полном объеме обусловлена преимущественно бессимптомным течением инфекции у женщин, поскольку мы не выявили высокой степени сопряжения ни по одному из исследуемых признаков ($r<0,05$). Обнаружение возбудителя методом ПИФ в отсутствие клинических проявлений угрозы преждевременных родов и нормальной ультразвуковой картины также не является показанием для назначения антибактериальной терапии, вследствие чего 1/3 пациенток получала лечение только иммуномодулирующими препаратами. Вследствие этого мы считаем, что рациональным и экономически целесообразным является обязательный инфекционный скрининг, выполненный как минимум двумя методами (ПИФ+ИФА, ПИФ+ПЦР), а группах высокого риска по развитию инфекции – ПИФ+ИФА+ПЦР, количественное определение микробного числа возбудителей в посевах их цервикального канала – перед планированием и во время беременности для исключения активации персистирующей инфекции. Исследование следует обязательно проводить повторно даже при отрицательном результате предыдущего при наличии ультразвуковых маркеров ВУИ и/или угрозы преждевременных родов. Мы считаем этот объем исследования принципиальным, поскольку затраты на его проведение намного ниже затрат на лечение ВУИ у новорожденных, их реабилитацию на дальнейших этапах, а своевременная диагностика и лечение ВУИ у матери является реально значимым способом снижения перинатальной заболеваемости и смертности.

ЛИТЕРАТУРА

1. Актуальные проблемы невынашивания беременности. Цикл клинических лекций под ред. В.М.Сидельниковой. – Москва. – 2001.

2. Невынашивание беременности: этиопатогенез, диагностика и лечение. Под ред. Э.К.Айламазяна. СПб., 2002; 47-49.
3. Глухова Б.И., Глухова Н.Г. Патология последа // Санкт-Петербург, «Грааль», 2002. – 448 с.
4. Кулаков В.И., Орджоникидзе Н.В., Тютюнник В.Л. Плацентарная недостаточность // Москва, 2004. – 495 с.
5. Залесский М.Г., Крылова М.П., Сергеева С.М. и др. Полимеразная цепная реакция в диагностике и контроле лечения инфекционных заболеваний // Сб. тр. 2-й Всероссий. науч.-практ. конф. М., 1998; 36.
6. Чеботарев В.В., Гомберг М.А. ИППП, 2001; 3: 18-21.
7. Малинина Э.В. Сравнительная оценка различных методов диагностики и терапии урогенитального хламидиоза у женщин репродуктивного возраста // Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 1997; 22 с.
8. Системная энзимотерапия. Современные подходы и перспективы // СПб: Некоммерческое Партнерство издателей Санкт-Петербурга, 1999; 224 с.
9. Яковлев С.В., Яковлев В.П. Рокситромицин (рулид). Новый макролидный антибиотик. Roussel Uclaf. Moscow, 1995; 103.
10. Suprun LJ, Sylla M, Sachek MM, Panko SV. 3-d Int. Conf. on the Macrolides, Azalides & Streptogramins. Lisbon, 1996; 26.
11. Urban M, Flek J, Herman V. et al. 3-d Int. Conf. on the Macrolides, Azalides & Streptogramins. Lisbon, 1996; 26.

THE EXPERIENCE OF USING CURRENT ALGORITHMS OF DIAGNOSIS AND TREATMENT OF PERINATALLY VALUABLE INFECTIONS IN WOMEN WITH PREGNANCY MISCARRIEGES

L.A. Agarkova, I.Yu. Boukharina, N.A. Gabitova

SUMMARY

Retrospective study which included the analysis of ambulatory cards delivery histories and development histories of newborns in women who had one or more perinatally valuable infections was performed. It was revealed that women who did not take treatment had complicated pregnancy course and unfavourable outcome for the newborn significantly more often.

Key words: perinatal significant infections, diagnosis, outcome for the newborn.