

Л.Л. Нисевич¹, А.А. Адиева², Д.Б. Меджидова³, И.Г. Сулейманова⁴, З.С. Гаджиева⁵, В.М. Шищенко¹, А.А. Куш²

¹ Научный центр здоровья детей РАМН, Москва

² НИИ вирусологии им. Д.И. Ивановского РАМН, Москва

³ Республиканский центр перинатологии, Махачкала

⁴ Женская консультация № 2, Махачкала

⁵ Научно-консультативная диагностическая лаборатория при НПО «Питательные среды», Махачкала

Прекоцепционная подготовка женщин к беременности и ее влияние на состояние здоровья плода и ребенка

ПРЕДСТАВЛЕНЫ РЕЗУЛЬТАТЫ АНАМНЕСТИЧЕСКИХ ДАННЫХ, МОНИТОРИНГ ТЕЧЕНИЯ БЕРЕМЕННОСТИ И ИСХОДЫ РОДОВ У 260 ЖЕНЩИН С ОТЯГОЩЕННЫМ АКУШЕРСКО-ГИНЕКОЛОГИЧЕСКИМ АНАМНЕЗОМ И ВЫСОКИМ РИСКОМ ИНФИЦИРОВАНИЯ ПЛОДА, РАЗДЕЛЕННЫХ НА ТРИ ГРУППЫ. 106 ЖЕНЩИН (I ГРУППА) ПРОХОДИЛИ ПРЕДГРАВИДАРНУЮ ПОДГОТОВКУ ЗА 2–4 МЕС ДО БЕРЕМЕННОСТИ И, КРОМЕ ТРАДИЦИОННОЙ ТЕРАПИИ, ПОЛУЧАЛИ МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ ПРЕПАРАТЫ ДО И ВО ВРЕМЯ БЕРЕМЕННОСТИ. 82 ЖЕНЩИНЫ (II ГРУППА) НАБЛЮДАЛИСЬ СО II–III ТРИМЕСТРА БЕРЕМЕННОСТИ И ТАКЖЕ ПОЛУЧАЛИ МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ ПРЕПАРАТЫ. 72 ЖЕНЩИНЫ (III ГРУППА) НАБЛЮДАЛИСЬ С ПЕРВЫХ НЕДЕЛЬ БЕРЕМЕННОСТИ И ПОЛУЧАЛИ ВО ВРЕМЯ БЕРЕМЕННОСТИ ТОЛЬКО ТРАДИЦИОННУЮ ТЕРАПИЮ. УСТАНОВЛЕНО, ЧТО У ВСЕХ ЖЕНЩИН БЫЛИ РАЗЛИЧНЫЕ ХРОНИЧЕСКИЕ БОЛЕЗНИ. ПРИ ЛАБОРАТОРНОМ ИССЛЕДОВАНИИ ВЫЯВЛЕНА ВЫСОКАЯ ЧАСТОТА ИНФИЦИРОВАННОСТИ РАЗЛИЧНЫМИ ВИРУСАМИ И ВОЗБУДИТЕЛЯМИ БОЛЕЗНЕЙ, ПЕРЕДАЮЩИХСЯ ПОЛОВЫМ ПУТЕМ. УСТАНОВЛЕНО, ЧТО ПРОВЕДЕНИЕ МЕТАБОЛИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ ВО ВРЕМЯ ПРЕДГРАВИДАРНОЙ ПОДГОТОВКИ И БЕРЕМЕННОСТИ ПРИВОДИТ К СУЩЕСТВЕННОМУ СНИЖЕНИЮ РАЗЛИЧНЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ ВО ВРЕМЯ БЕРЕМЕННОСТИ, В РОДАХ И ПОСЛЕРОДОВОМ ПЕРИОДЕ, УЛУЧШАЕТ ФУНКЦИЮ ПЛАЦЕНТЫ И ОПТИМИЗИРУЕТ УСЛОВИЯ РАЗВИТИЯ ПЛОДА, ЗНАЧИТЕЛЬНО СНИЖАЕТ ВЕРОЯТНОСТЬ ВНУТРИУТРОБНОГО ИНФИЦИРОВАНИЯ ПЛОДА И НОВОРОЖДЕННОГО, УЛУЧШАЕТ ТЕЧЕНИЕ ПЕРИОДА АДАПТАЦИИ НОВОРОЖДЕННЫХ И ВЕДЕТ К СНИЖЕНИЮ ПЕРИНАТАЛЬНОЙ И МЛАДЕНЧЕСКОЙ СМЕРТНОСТИ. ПОСТОЯННО УХУДАШАЮЩЕЕСЯ СОСТОЯНИЕ ЗДОРОВЬЯ ЖЕНЩИН И ТОТ ФАКТ, ЧТО И У ПРОШЕДШИХ ПРЕДГРАВИДАРНУЮ ПОДГОТОВКУ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ МЕТАБОЛИЧЕСКОЙ КОРРЕКЦИИ ЖЕНЩИН ТАКЖЕ ОТМЕЧАЛИСЬ РАЗЛИЧНЫЕ ОСЛОЖНЕНИЯ ВО ВРЕМЯ БЕРЕМЕННОСТИ И РОДОВ, ДИКТУЮТ НЕОБХОДИМОСТЬ МЕРОПРИЯТИЙ, НАПРАВЛЕННЫХ НА ПРОФИЛАКТИКУ БОЛЕЗНЕЙ ЖЕНЩИН И СОХРАНЕНИЯ ИХ РЕПРОДУКТИВНОГО ЗДОРОВЬЯ, НАЧИНАЯ С ПОДРОСТКОВОГО ВОЗРАСТА.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: ПРЕДГРАВИДАРНАЯ ПОДГОТОВКА, МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ ПРЕПАРАТЫ, БЕРЕМЕННОСТЬ, РОДЫ, НОВОРОЖДЕННЫЕ, ВНУТРИУТРОБНАЯ ИНФЕКЦИЯ, ПЕРИНАТАЛЬНАЯ СМЕРТЬ.

45

Контактная информация:

Нисевич Лика Львовна,
главный научный сотрудник
лаборатории клинической иммунологии,
иммуногенетики и вирусологии
Научного центра здоровья детей РАМН
Адрес: 119991, Москва,
Ломоносовский проспект, д. 2/62,
тел. 8 (499) 134-03-50
Статья поступила 13.05.2008 г.,
принята к печати 27.10.2008 г.

Известно, что отдельные состояния, возникающие в перинатальном периоде, являются ведущей причиной патологии и смертности в перинатальном и младенческом возрасте. Существует мнение, что доля инфекционных болезней в структуре перинатальной и младенческой патологии и смертности невысока и имеет тенденцию к снижению [1]. Однако, проведенные нами патолого-анатомические и вирусологические исследования свидетельствуют, что внутриутробной инфекции (ВУИ) принадлежит ведущая роль среди болезней перинатального периода. Установлено, что расстройства, связанные с продолжительностью беременности и ростом плода, различные поражения бронхолегочной системы

L.L. Nisevich¹, A.A. Adiyeva², D.B. Medzhidova³,
I.G. Suleymanova⁴, Z.S. Gadzhieva⁵,
V.M. Shishchenko¹, A.A. Kushch²

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

² Institut of Virology RAMS

³ Republican Center for Perinatology, Makhachkala

⁴ Consultative Diagnostics Center, Makhachkala

⁵ Pitatelnye Sredy Scientific and Production Association, Makhachkala

Pre-conceptional preparation of women and its influence to the fetus and child health

THE AUTHORS PRESENTED THE RESULTS OF THE MEDICAL HISTORY, MONITORING OF THE PREGNANCY AND OUTCOME OF THE DELIVERY AMONG 260 WOMEN WITH OBSTETRIC-GYNECOLOGIC ANAMNESIS RECORD AND HIGH RISK OF THE FETUS CONTAMINATION SPLIT INTO 3 GROUPS. 106 WOMEN (GROUP I) UNDERWENT THE PRE-CONCEPTIONAL PREPARATION 2 TO 4 MONTHS PRIOR TO PREGNANCY AND RECEIVED BOTH CONVENTIONAL THERAPY AND METABOLIC MEDICATIONS PRIOR TO AND DURING PREGNANCY. 82 WOMEN (GROUP II) WERE OBSERVED FROM 2ND TO 3RD TRIMESTER OF PREGNANCY AND ALSO RECEIVED METABOLIC MEDICATIONS. 72 WOMEN (GROUP III) WERE OBSERVED FROM THE FIRST WEEKS OF PREGNANCY AND RECEIVED ONLY CONVENTIONAL THERAPY DURING THEIR PREGNANCY. THE RESEARCHERS DISCOVERED THAT ALL THE WOMEN HAD DIFFERENT CHRONIC DISEASES. THE LABORATORY EXAMINATION PROVED THERE WAS A HIGH RATE OF CONTAMINATION BY DIFFERENT VIRUSES AND AGENTS OF SEXUALLY TRANSMITTED DISEASES. THEY ALSO FOUND OUT THAT THE METABOLIC THERAPY DURING THE PRE-CONCEPTIONAL PREPARATION AND PREGNANCY LEADS TO A DRASTIC DROP OF DIFFERENT COMPLICATIONS DURING PREGNANCY, DELIVERY AND DOWN-LYING PERIOD, IMPROVES PLACENTA FUNCTION AND OPTIMIZES THE FETUS DEVELOPMENT CONDITIONS, SIZABLY REDUCES ANY CHANCES OF THE FETUS AND NEWBORN INTRAUTERINE INFECTION, ENHANCES THE NEWBORN ADAPTATION AND LEADS TO REDUCTIONS IN THE PERINATAL AND INFANT MORTALITY. EVER-DETERIORATING HEALTH OF WOMEN AND VARIOUS COMPLICATIONS DURING PREGNANCY AND DELIVERY REGISTERED AMONG THE WOMEN, WHO UNDERWENT PRE-CONCEPTIONAL PREPARATION BY METABOLIC CORRECTION, CLEARLY SHOW THE NECESSITY TO TAKE STEPS TO PREVENT THE WOMEN'S DISEASES AND KEEP THEIR REPRODUCTIVE HEALTH FROM ADOLESCENCE ON. **KEY WORDS:** PRE-CONCEPTIONAL PREPARATION, METABOLIC MEDICATIONS, PREGNANCY, ACT OF DELIVERY, NEWBORNS, FETAL INFECTION, PERINATAL DEATH.

(в том числе врожденные пневмонии), геморрагические нарушения (в том числе внутрижелудочковые нетравматические кровоизлияния и/или их последствия в постнеонатальном периоде и на первом году жизни) в большинстве случаев являются проявлением, следствием или осложнением врожденной генерализованной, чаще всего вирусной, инфекции [2]. При этом существенное значение имеет состояние здоровья матери [3].

При подготовке к беременности и во время беременности в большинстве перинатальных центров в настоящее время широко используют иммунокорректирующую и метаболическую терапию как компонент лечебных мероприятий при вирусных и бактериальных инфекциях у матери [4, 5].

По нашим ранее опубликованным данным, если после мертворождения, выкидыша, преждевременных родов или смерти ребенка в неонатальном или младенческом возрасте женщины получали заключение о выявлении у умершего врожденной генерализованной вирусной инфекции и обращались за консультацией, выяснялось, что многие из них проходили обследование на наличие вирусной, хламидийной, микоплазменной и других инфекций. И у большинства выявлялась инфицированность возбудителями, передающимися половым путем, практически у всех были обнаружены отягощенный акушерско-гинекологический анамнез, различные хронические болезни, беременность протекала с различными осложнениями [3]. Ни одна из них не получала иммунокорректирующую и метаболическую терапию (все женщины проживали в Москве и Московской области). Более 30 лет назад на основании клинических и экспериментальных исследований с помощью цитохимических методик определения активности ферментов было установлено, что лимфоциты следует рассматривать не только как клетки иммунной защиты, но и как элементы единой информационной системы, отражающей состояние организма [6, 7]. В качестве основного теста для оценки состояния организма наиболее часто используют показатели ферментативного статуса лимфоцитов по активности сукцинатдегидрогеназы (СДГ), α -глицерофосфатдегидрогеназы (α -ГФДГ) и кислой фосфатазы. При этом активность фермента принимается как кардинальный признак не только состояния клетки, но и общего состояния организма.

В ответ на любые внешние воздействия происходят фазные изменения ферментативного статуса. Резкое эмоциональное напряжение, «встреча» с возбудителем инфекции у практически здоровых людей вызывают, как правило, кратковременную активацию дегидрогеназ сукцината и глицерофосфата с последующим возвращением показателей в исходное состояние. Более длительное или повторное воздействие повреждающего фактора вызывает гиперактивацию дегидрогеназ в значительной части популяции лимфоцитов с последующим снижением активности дегидрогеназ ниже показателей здорового индивида в функционально спокойном состоянии.

Угнетение дегидрогеназ, в свою очередь, способствует несостоятельности последующего ответа лимфоцитов на любые внешние воздействия, заключающиеся в присоединении новой инфекции, обострении хронической болезни, аллергии, обострении эндогенной инфекции [8].

Уровень активности ферментов лимфоцитов позволяет оценить степень выраженности хронической тканевой гипоксии, что особенно важно у беременных. Понижение средней активности дегидрогеназ, деформация клеточного распределения в сторону преобладания клеток с низкой активностью, низким клеточным разнообразием являются проявлением тканевой гипоксии. Активация всей клеточной популяции или ее части характерна для

активных периодов патологического процесса, антигенной стимуляции.

На основании показателей цитохимического анализа были разработаны и в настоящее время широко используются несколько комплексов препаратов метаболического действия и их модификации [8].

В случаях понижения средней активности дегидрогеназ используют комплекс препаратов, включающий в себя кофакторы и субстраты цикла Кребса. Использование метаболитов, участвующих в окислительно-восстановительных реакциях и стимулирующих образование энергии, позволяет организму быстро устранить энергетический дефицит. В случаях активации всей популяции или ее части назначают препараты, направленные в основном на стабилизацию клеточных мембран клетки и ее органелл. Эти препараты, объединенные в комплекс, содержат доноры метильных или формильных групп, источник аминогрупп, кофакторы переаминирования, предшественники пиррольного кольца, источники пуринов и пиримидинов.

В некоторых случаях, в зависимости от цитохимического анализа, комплекс дополняют карнитином (переносчик жирных кислот из цитозоля в митохондрии), коэнзимом Q10 (переносчик электронов), витаминами С и Е.

Последовательность введения комплексов определяется показателями цитохимического анализа, но, как правило, сначала используют первый комплекс, оптимизирующий энергетику клеток, затем второй, необходимый для своей утилизации энергетической подготовки тканей. Таким образом, препараты усиливают энергетический потенциал клеток, и, тем самым, способствуют стабилизации клеточных мембран, стимулируют рост митохондрий, синтез нуклеиновых кислот, белков и других внутриклеточных структур, то есть оптимизируют клеточный обмен в целом.

В комплексы метаболической терапии входит много витаминов, однако их замена на поливитаминные препараты не равнозначна, так как комплексы рассчитаны вначале на восстановление цикла Кребса, а затем на нормализацию окислительно-восстановительных процессов в клетках. При приеме поливитаминов такой последовательности нет. При изучении активности митохондриальных ферментов (СДГ и α -ГФДГ) и лизосомального фермента (кислая фосфатаза) у большинства обследованных женщин (как правило, с отягощенным акушерско-гинекологическим анамнезом) выявляли нарушение окислительно-восстановительных процессов, чаще всего со снижением активности митохондриальных ферментов и повышением активности кислой фосфатазы [9]. Последнее свидетельствует о сенсibiliзации организма и дисфункции пищеварительной системы. При невозможности индивидуального подбора метаболической терапии рекомендуют использование усредненно-го типа терапии, наиболее приемлемого для большинства пациентов [5].

Цель настоящего исследования заключалась в оценке эффективности метаболических препаратов в предгравидарной подготовке и во время беременности у женщин с отягощенным акушерско-гинекологическим анамнезом и высоким риском инфицирования плода в Дагестане (г. Махачкала). Ранее в Дагестане метаболические препараты не использовали.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Под наблюдением находились 260 беременных и небеременных женщин в возрасте 22–28 лет, у которых был проведен анализ анамнестических данных, мониторинг течения беременности и прослежены исходы родов. Все женщины прошли вирусологическое, серологическое, микробиологическое обследование.

С помощью иммуноферментного анализа определяли специфические IgG и IgM антитела к цитомегаловирусу (ЦМВ) и вирусам простого герпеса, краснухи, токсоплазм. Результаты иммуноферментного анализа учитывали по величине оптической плотности.

Серологический диагноз ЦМВ-инфекции и вируса простого герпеса ставили на основании обнаружения антител класса IgM и/или обнаружения специфических IgG антител в очень высоких титрах (1:1000 и выше). Для проведения иммуноферментного анализа использовали тест-систему «ИМ-ДИ».

Соскобы из цервикального канала для идентификации наиболее частых возбудителей, передающихся половым путем (ЦМВ, вирус простого герпеса, *Chlamydia trachomatis*, *Trichomonas vaginalis*, *Mycoplasma genitalium*, *Mycoplasma hominis*, *Ureaplasma urealyticum*), исследовали методом полимеразной цепной реакции. Обнаружение ДНК проводили с помощью коммерческих тест-систем фирмы «Гентех». Антигены определяли в реакции прямой и непрямой иммунофлюоресценции с использованием флюоресцеинизотиоцианатмеченных моноклональных антител фирмы «Ниармедик». Мазки из уретры, цервикального канала и влагалища также исследовали методом световой микроскопии (цитологический анализ).

Для определения количества лакто- и бифидобактерий, а также возбудителей аэробной и анаэробной инфекции и грибов производили посев содержимого влагалища на питательные среды производства НПО «Микроген». Лабораторные исследования проводили на базе научно-консультативной диагностической лаборатории при МПО «Питательные среды».

Для оценки состояния плода, определения структуры плаценты и количества околоплодных вод всем женщинам проведено ультразвуковое сканирование, а также доплерометрия и антенатальная кардиотокография. Клинические наблюдения проводили в женской консультации № 2, отделении патологии новорожденных Республиканского перинатального центра (г. Махачкала, Дагестан).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Все обследованные женщины были разделены на три группы. Основную (I-ю) группу составили 106 женщин в возрасте 22–28 лет, взятых под наблюдение за 2–4 месяца до наступления беременности в связи с патологией репродуктивной системы и отягощенным акушерско-гинекологическим анамнезом. В этой группе проведен полный комплекс клинико-лабораторного обследования с последующей предгравидарной подготовкой. С учетом выявления наиболее значимых факторов риска внутриутробного инфицирования проводили комплексную традиционную терапию с последующим планированием беременности. Традиционная терапия включала антибактериальные, противогрибковые дезинтоксикационные, десенсибилизирующие и иммунокорректирующие средства. Антибактериальные препараты назначали с учетом чувствительности выделенной микрофлоры влагалища и мочи к антибиотикам. По показаниям применяли противогрибковые препараты. После лечения антибиотиками проводили коррекцию биоценоза влагалища препаратами Линекс, Ацилакт, Лактобактерин.

Женщины основной группы, помимо традиционной, получали метаболическую терапию до и во время беременности. Метаболическая терапия до беременности состояла из двух комплексов. В первый комплекс входили кокарбоксилаза, рибофлавин, кальция пантотенат, тиоктовая кислота, витамин Е, глицин. Этот комплекс назначался с 8–9-го дня менструального цикла в течение 5–6 дней. Во второй

комплекс входили пиридоксин, инозин, фолиевая кислота, фитин, оротовая кислота, цианокобаламин, витамин Е. Комплекс назначали на 5–6 дней с 15–22-го дня менструального цикла.

При беременности использовали сначала первый, а затем второй комплекс. Продолжительность терапии составляла 10–12 дней в месяц. Противопоказанием к проведению терапии была индивидуальная непереносимость препаратов. Группу сравнения (II-ю группу) составили 82 женщины с отягощенным акушерско-гинекологическим анамнезом, находившиеся под наблюдением с конца II триместра беременности и прошедшие неполный курс метаболической терапии. По разным причинам не все женщины данной группы прошли антибактериальную терапию, даже при выявлении у них урогенитальной инфекции (не наблюдались в женской консультации, отказались от обследования и приема медикаментозных средств). Все обследованные женщины получали метаболическую терапию по той же схеме. В III-ю группу вошли 72 женщины с отягощенным акушерско-гинекологическим анамнезом, взятые на учет с первых недель беременности без подготовки к ней. Все женщины были обследованы, получали специфическое лечение, коррекцию биоценоза, но не получали метаболическую терапию.

При осложненном течении беременности, при обнаружении ЦМВ-инфекции всем женщинам проводились внутривенные инъекции иммуноглобулина против цитомегаловируса (Цитотект). В случаях генитального герпеса в анамнезе у беременной или ее мужа назначали курс ацикловира за 2–4 нед до родов и санацию родовых путей глицирризиновой кислотой (Эпигеном). По паритету беременности и родов группы были сопоставимы.

При анализе анамнестических данных установлено, что из гинекологических заболеваний, преимущественно воспалительного генеза (сальпингоофорит, аднексит, эндометрит, вагинит), наиболее часто отмечались кольпит (17%) и эрозия шейки матки (10–12%). У 16% пациенток ранее отмечалось бесплодие. В предыдущих беременностях у 74–83% женщин отмечена угроза прерывания беременности, у 15–19% — невынашивание беременности, у 8,5–12,5% — мертворождения.

Очень часто при первом посещении женщины отрицали какие-либо болезни и считали себя здоровыми, однако при тщательном сборе анамнеза и при обследовании выяснялось, что 92% имели различную экстрагенитальную патологию: болезни ЛОР-органов (19–21%), частые ОРИ (57–63%), болезни желудочно-кишечного тракта (5–6%), сердечно-сосудистой системы (6–9%), эндокринные заболевания и др. До настоящей беременности у 25–28% женщин были инфекции, передающиеся половым путем. У 18–20% в анамнезе отмечался хронический пиелонефрит. Выявленная генитальная и экстрагенитальная патология наблюдалась во всех группах практически с одинаковой частотой.

Мы провели сравнение анамнеза матерей умерших новорожденных в Дагестане и в Москве — в целом анамнестические данные существенно не отличались [3]. Впрочем, были выявлены и некоторые региональные различия. Средний возраст обследуемых женщин в Дагестане был несколько ниже (25 и 29,5 года соответственно). У женщин в Дагестане значительно чаще встречалась различная патология щитовидной железы (в 45–49% случаев) по сравнению с 9% у женщин Москвы ($p < 0,001$), что, вероятно, связано с дефицитом йода в регионе. В Дагестане железодефицитную анемию отмечали в 70–80% по сравнению с 28% в Москве ($p < 0,001$). Столь часто развивающаяся в последнее время анемия беременных является одним из серьезных факторов риска развития перинатальной пато-

логии. Некоторые авторы отводят анемии первое место среди факторов риска [10]. Кроме того, было выявлено еще одно существенное различие: в Москве у женщин 20–30 лет искусственное прерывание беременности отмечено в 42,8% случаев, в том числе у нерожавших женщин, а у женщин до 20 лет — в 12,8%. В Дагестане медицинские аборт у молодых нерожавших женщин были скорее исключением, чем правилом.

При анализе анамнестических данных матерей мертворожденных и умерших новорожденных (по данным прозектуры Морозовской больницы Москвы) и сопоставлении с подобным анализом по данным той же прозектуры, проведенной А.Г. Талалаевым и Г.А. Самсыгиной 15 лет назад [11], мы констатировали, что состояние здоровья женщин за последнее время значительно ухудшилось [3]. Ежегодное ухудшение показателей индекса здоровья беременных женщин отмечено Н.Н. Володиным и О.В. Шараповой [4, 12]. Несмотря на то, в Дагестане среди обследованных женщин были преимущественно молодые женщины (до 30 лет), среди них также не было ни одной практически здоровой.

Анализ результатов лабораторного обследования показал, что практически у всех женщин (97%) отмечались вирусно-вирусные, вирусно-бактериальные и грибковые инфекции. Наиболее часто выявляли сочетание ЦМВ- и герпетической инфекции (42,7%), а также ЦМВ- и хламидийной инфекции (23,3%). Антитела к токсоплазме были выявлены в 51,2%, к вирусу краснухи — в 29,6% случаев. Из возбудителей инфекций, передающихся половым путем, следует отметить *Mycoplasma urealiticum* и *Ureaplasma urealiticum* (20%). При бактериологическом исследовании были выявлены дисбиотические нарушения вагинальной флоры. Они характеризовались преобладанием условно-патогенных микроорганизмов над лактобактериями. Так, в 46% были выделены и идентифицированы *E. coli* (46,7%), в 23% — *Staphylococcus aureus*, в 22,2% — *Klebsiella pneumoniae*. Другие возбудители выявлены у 8,1% обследованных женщин. Кроме того, следует отметить значительную частоту обнаружения грибов рода *Candida* (38,6%). Значительная инфицированность бактериями создает условия для транслокации инфекционных агентов в верхние отделы репродуктивного тракта и инфицирования плода. Известно, что нарушение вагинальной микрофлоры является одним из механизмов в стимулировании преждевременных родов [4, 5].

Специфические IgG антитела к ЦМВ были выявлены у 236 из 260 женщин (90,8%). В соскобах из уретры и цервикального канала методом ПЦР ДНК этого вируса выявлена у 73 из 260 (28,1%), а в крови — у 25 из 260 женщин (9,6%). У всех женщин с вирусемией в сыворотке крови были выявлены специфические IgM антитела или IgG антитела в очень высоких титрах, на основании чего им был поставлен диагноз острой ЦМВ-инфекции. Значительная инфициро-

ванность ЦМВ в России отмечена и другими авторами [9, 13]. Из 25 случаев острой ЦМВ-инфекции 1 случай был зарегистрирован в I группе, 10 случаев — во II, 14 — в III. Во всех случаях острая ЦМВ-инфекция протекала с обострением имеющихся хронических соматических болезней. Не исключено, что само наличие хронической патологии ведет к снижению общего и местного иммунитета, что может способствовать первичному инфицированию. Кроме того, у 20 (80%) беременных с острой ЦМВ-инфекцией отмечались невынашивание беременности, рождение детей с очень малой и экстремально низкой массой тела. Из 24 случаев острой ЦМВ-инфекции, диагностированной во II-й и III-й группах, в 11-и (45,8%) дети умерли в перинатальном периоде. По данным зарубежных исследователей, острая ЦМВ-инфекция у беременных значительно реже приводит к инфицированию плода [14, 15].

Следует отметить, что в 9 случаях беременные (почти все по соображениям материального характера) отказались от применения человеческого иммуноглобулина и интерферона альфа-2 (Виферона), хотя, по мнению некоторых авторов, оптимальным является 3-кратное использование иммунокорректирующих препаратов во время беременности: в I, II триместрах и за 10–14 дней до предполагаемых родов [16].

В табл. 1 представлено течение беременности у женщин сравниваемых групп. Как показал анализ, ранний и поздний гестоз во II-й и III-й группах отмечался несколько чаще, чем в основной группе, но различия были незначительными. Угрозу прерывания беременности во II-й и III-й группах отмечали в 1,8–1,9 раза чаще, чем у женщин I-й группы. Женщины II-й и III-й групп в 3 раза чаще, чем женщины основной группы, болели острыми респираторными инфекциями (ОРИ), протекающими в более тяжелой форме. ОРИ могли быть одной из причин обострения хронических болезней, которые в группах сравнения наблюдались у каждой второй женщины (56,1 и 55,6%) по сравнению с 21,7% в основной группе. Обострение пиелонефрита у женщин II-й и III-й групп во время беременности наблюдали в 2,6–2,8 раза чаще, чем у женщин I группы.

Результаты ультразвукового сканирования, доплерометрии и кардиотокографии представлены в табл. 2. Все изученные показатели были хуже в группах сравнения: низкая плацентация, удвоение контура базальной пластинки и самой базальной пластинки, расширение межворсинчатых пространств, расширение чашечно-лоханочной системы почек плода отмечались в 1,4–2 раза чаще в группах сравнения, хотя различия были статистически незначительными. Гиперэхогенные включения в плаценте, нарушение структуры плаценты в виде отека, варикозного расширения сосудов определялись в 2–4 раза чаще у женщин II-й и III-й групп.

Таблица 1. Анализ течения беременности в группах

Течение беременности	I группа (n = 106)	II группа (n = 82)	III группа (n = 72)
Ранний гестоз, %	6,6 ± 2,4	11 ± 3,4	9,7 ± 3,5
Поздний гестоз, %	4,7 ± 2,1	6,1 ± 2,6	9,7 ± 3,5
Гестоз (всего), %	11,3 ± 3,1	17,1 ± 4,2	19,4 ± 4,7
Угроза прерывания, %	24,5 ± 4,2	46,3 ± 5,5 (p < 0,01)	43,1 ± 5,8 (p < 0,02)
Обострение хронических болезней, %	21,7 ± 4,0	56,1 ± 5,2 (p < 0,001)	55,6 ± 5,85 (p < 0,001)
Повторные ОРВИ, %	8,5 ± 2,7	26,8 ± 4,9 (p < 0,01)	27,8 ± 5,3 (p < 0,01)
Обострение пиелонефрита, %	9,4 ± 2,3	24,4 ± 4,7 (p < 0,001)	26,4 ± 5,2 (p < 0,01)

Таблица 2. Данные ультразвукового сканирования, доплерометрии, антенатальной кардиотокографии в группах

Выявленная патология	I группа (n = 106)	II группа (n = 82)	III группа (n = 72)
Низкая плацентация, %	6,7 ± 2,4	15,8 ± 4,0	15,3 ± 4,2
Утолщение плаценты, %	70,7 ± 4,4	73,1 ± 4,9	76,3 ± 5,0
Расширение межворсового пространства, %	29,2 ± 4,4	40,2 ± 5,4	43,1 ± 5,8
Удвоение контура базальной пластинки, %	11,3 ± 3,1	21,9 ± 4,6	20,8 ± 4,8
Наличие гиперэхогенных включений в плаценте, %	33,9 ± 4,6	63,4 ± 5,4 (p < 0,001)	59,7 ± 5,8 (p < 0,001)
Отек плаценты, %	8,5 ± 2,7	31,7 ± 5,1 (p < 0,001)	34,7 ± 5,6 (p < 0,001)
Варикоз сосудов, %	35,8 ± 4,65	63,4 ± 5,3 (p < 0,001)	65,3 ± 5,6 (p < 0,001)
Взвесь в околоплодных водах, %	28,3 ± 4,4	37,8 ± 5,35	45,8 ± 5,9 (p < 0,02)
Изменение структуры хориона, %	27,4 ± 4,3	40,2 ± 5,4	45,8 ± 5,9 (p < 0,02)
Расширение чашечно-лоханочной системы почек плода, %	6,6 ± 2,4	12,2 ± 3,6	13,8 ± 4,1
Хроническая гипоксия плода, %	10,4 ± 3,0	24,4 ± 4,7 (p < 0,02)	27,7 ± 5,3 (p < 0,02)
Задержка развития плода, %	8,5 ± 2,7	19,5 ± 4,4 (p < 0,05)	22,2 ± 4,9 (p < 0,02)

Изменение структуры хориона и взвесь в околоплодных водах во II-й и III-й группах определялись чаще, чем в основной группе, хотя значимые различия отмечены только для беременных III-й группы (не получавшие метаболические препараты).

В основе многих патологических состояний плода лежат изменения в плаценте, которые ведут к нарушению газообмена плода и его гипоксии. Острая гипоксия плода, возникающая в результате внезапного нарушения плацентарного кровообращения (истинно короткая пуповина, тугое обвитие пуповины вокруг шеи, преждевременная отслойка плаценты), возникает относительно редко. Значительно чаще имеет место хроническая гипоксия, иногда на протяжении всего внутриутробного периода, она может возникнуть при любой патологии беременности: угрозе прерывания, анемии, обострении хронических болезней, острых инфекционных болезнях, что ведет к развитию хронической фетоплацентарной недостаточности.

В условиях гипоксии повышается активность репликации вирусов. Вместе с тем вирусы сами могут индуцировать гипоксические состояния. Чем более выражена гипоксия, тем выше активность инфекции у беременной, и наоборот. Все это способствует возникновению иммунопатологического процесса, который сопровождается развитием болезни, а в ряде случаев и смертью плода и новорожденного. В период гестации создаются реальные условия для реактивации эндогенной вирусной или бактериальной инфекции. Установлено, что хроническая ЦМВ- и герпетическая инфекция наиболее часто проявляется на фоне беременности [17, 18]. По мнению А.Р. Weeman, беременность занимает одно из первых мест среди причин физиологической иммуносупрессии [19].

В ранее проведенном гистологическом исследовании 150 плацент (в случаях мертворождения или смерти новорожденного в течение первых суток жизни) то или иное поражение плаценты или пуповины было выявлено в 100% случаев: при этом выявляли как диспластические изменения, так и различные воспалительные реакции, которые значимо чаще отмечали в случаях преждевременных родов, чем при родах в срок [20].

Плацента может поражаться как вирусами (гематогенным путем), так и бактериями (восходящим путем при наличии вагиноза или очагов хронической инфекции). Некоторые вирусы (например, герпеса) могут инфицировать плаценту как гематогенным, так и восходящим путем. Несмотря на то что инфицирование плаценты далеко не всегда сопровождается инфицированием плода, не известен ни один вирус, который инфицировал бы только плаценту и не инфицировал плод.

Параллельное вирусологическое исследование отпечатков органов умерших и отпечатков плацент, а также отпечатков органов умерших и клеток осадка мочи их матерей показало высокую частоту совпадений (82%) выявления одних и тех же возбудителей [20].

Течение родов у женщин сравниваемых групп представлено в табл. 3. Запоздалые роды и кесарево сечение отмечали несколько чаще у женщин II-й и III-й групп. Показаниями к оперативному вмешательству служили усиление проявлений гестоза, прогрессирование фетоплацентарной недостаточности, наличие рубца на матке, миопия высокой степени.

Преждевременные роды в группах сравнения отмечали в 2,5 раза чаще, чем в основной группе. В основной группе 65% родов прошли без каких-либо акушерских осложнений, в то время как в группах сравнения различные осложнения в родах и послеродовом периоде (длительный безводный промежуток, слабость родовой деятельности, кровотечения, эндометрит, мастит, трещины сосков) были отмечены у большинства женщин (76,4–78%) II-й и III-й групп.

Исходы родов у женщин сравниваемых групп представлены в табл. 4. Из 260 живыми родились 258 младенцев. В 2 случаях во II-й группе была зафиксирована антенатальная асфиксия плода. 3 новорожденных из II-й группы и 3 из III-й группы умерли в течение 1-х суток жизни; 2 ребенка из II-й группы умерли на 2-е сутки, 7 новорожденных из III-й группы прожили от 2 до 20 сут.

Всего в пери- и неонатальном периодах во II-й группе умерло 7 новорожденных, в III-й — 10; в I-й группе в этот период летальных исходов не отмечено (различия статистичес-

Таблица 3. Течение и исход родов у женщин в группах

Течение родов	I группа (n = 106)	II группа (n = 82)	III группа (n = 72)
Запоздалые роды, %	8,5 ± 2,7	11 ± 3,5	13,9 ± 4,1
Преждевременные роды, %	9,4 ± 2,8	23,2 ± 4,7 (p < 0,02)	23,6 ± 5,0 (p < 0,02)
Кесарево сечение, %	11,3 ± 3,1	18,3 ± 4,3	19,4 ± 4,7
Осложнения в родах и послеродовом периоде, %	34,9 ± 4,6	78 ± 4,6 (p < 0,001)	76,4 ± 5,0 (p < 0,001)

Таблица 4. Состояние новорожденных в группах

Состояние новорожденных	I группа (n = 106)	II группа (n = 82)	III группа (n = 72)
Родились живыми	106	80	72
Умерли	0 1 (через 6,5 мес)	2 (антенатально) 3 (в течение 2–6 ч) 2 (в течение 2-х суток)	0 3 (в течение 2–6 ч) 7 (в течение 2–20 сут)
Всего умерло в пери- и неонатальном периодах, %	0	8,5 (p < 0,02)	13,9 (p < 0,01)
Недоношенные, %	9,4 ± 2,8	23,2 ± 4,7 (p < 0,02)	23,6 ± 5,0 (p < 0,02)
Масса тела доношенных, г	3486,2 ± 548,3	3322,2 ± 340,1	3322,2 ± 341,1
Оценка по шкале Апгар			
6–7 баллов, %	0	31,3 (p < 0,001)	38,9 (p < 0,001)
7–8 баллов, %	58,5	31,3 (p < 0,001)	27,8 (p < 0,001)
8–9 баллов, %	40,6	37,5	33,3
Гипотрофия новорожденных, %	2,8	8,8	11,1 (p < 0,05)
Клинические признаки внутриутробного инфицирования, %	23,6	63,8 (p < 0,001)	66,7 (p < 0,001)

Примечание:

оценка по шкале Апгар, относительное количество новорожденных с признаками гипотрофии и внутриутробного инфицирования во II группе вычислялось от числа живорожденных (n = 80).

ки значимы) (через 6,5 мес один из детей этой группы умер вследствие врожденной инфекции).

Масса доношенных новорожденных в сравниваемых группах существенно не различалась. Недоношенных новорожденных во II-й и III-й группах было в 2,5 раза больше, чем в I-й группе. При этом 58,3% недоношенных новорожденных из II-й и III-й групп родились на ранних сроках гестации (26–32 нед) и имели при рождении малую и экстремально низкую массу тела. Признаки гипотрофии у новорожденных II-й группы выявляли в 3 раза чаще, чем в I-й, хотя различия были незначимы. В II-й I группе количество новорожденных с признаками гипотрофии было почти в 4 раза больше, чем в I-й группе.

Относительное количество новорожденных с оценкой 8–9 баллов по шкале Апгар в сравниваемых группах значимо не различалось. Количество новорожденных с оценкой 7–8 баллов было существенно меньше во II-й и III-й группах по сравнению с I-й группой. Количество детей с оценкой 6–7 баллов было наибольшим в III-й группе (38,9%). Во II-й группе около трети детей (31,3%) родились с показателями 6–7 баллов, в то же время ни у одного ребенка из I-й группы при рождении таких показателей отмечено не было (различия статистически значимы).

Несмотря на то что у 23,6% новорожденных I-й группы были отмечены признаки внутриутробного инфицирования, ни одному из них не потребовались реанимационные ме-

роприятия. У 26 новорожденных из II-й группы (32,5%) и 34 новорожденных из III-й группы (47,2%) через 2,5–36 ч отмечали резкое ухудшение состояния: нарастание симптомов сердечной и легочной недостаточности, инфекционного токсикоза, признаки угнетения или возбуждения центральной нервной системы, симптомы менингоэнцефалита, судороги, кровотечение из пупка, кровь в стуле, легочное кровотечение, тромбоцитопению, пневмонию, гепатоспленомегалию, выраженный отечный и желтушный синдромы со значительным повышением уровня прямой фракции билирубина, ДВС-синдром, что потребовало их перевода в отделение реанимации новорожденных с диагнозом «врожденная генерализованная инфекция» для искусственной вентиляции легких и проведения симптоматической и противовирусной терапии. Всего в отделение реанимации было переведено 46 детей.

В реанимационном отделении и отделении патологии новорожденных всем детям провели исследование методом ПЦР. ДНК вируса простого герпеса и ЦМВ выявляли в слюне, моче и спинномозговой жидкости. Диагноз врожденной инфекции был подтвержден у 61,3% обследованных. Если учесть, что среди женщин сероположительных по отношению к вирусу краснухи было всего 29,6%, не исключено, что у части новорожденных с клиническими признаками врожденной инфекции была врожденная краснуха, которая у беременных протекала в атипичной форме.

26 детей с подозрением и с подтвержденной ВУИ из отделения реанимации были переведены в детские больницы для дальнейшего лечения.

Таким образом, проведение предгравидарной подготовки за 2–4 месяца до беременности с использованием метаболической терапии приводит к существенному снижению частоты острых респираторных инфекций во время беременности; снижению частоты обострений хронических болезней; улучшает функцию плаценты и оптимизирует условия развития плода; приводит к снижению частоты осложнений в родах и послеродовом периоде, вероятности внутриутробного инфицирования плода и новорожденно-го; позволяет улучшить течение периода адаптации новорожденных и ведет к снижению перинатальной и младенческой смерти.

Использование метаболических препаратов со II–III-го триместра беременности не оказывает существенного положительного влияния на течение беременности и исходы родов, хотя в отношении ряда показателей и были выявлены некоторые различия по сравнению с женщинами, которые наблюдались с первых недель беременности, но не получали метаболических средств.

Несмотря на то что беременность и роды в группе женщин, прошедших предгравидарную подготовку и получавших соответствующее лечение, протекали более благоприятно,

чем в группах сравнения, ни один ребенок не умер в перинатальном периоде, ни одному из новорожденных из этой группы не потребовалось проведения реанимационных мероприятий; нельзя не отметить, что и в этой группе у каждой четвертой женщины (24,5%) во время беременности отмечали угрозу прерывания; у каждой пятой женщины (21,7%) — обострение хронических болезней на фоне повторных ОРИ; в 34,9% случаев — осложнения в родах, в 23,6% — клинические признаки внутриутробного инфицирования у новорожденных. Это свидетельствует о том, что 2–4 мес подготовки к беременности, даже с использованием метаболических препаратов, явно недостаточно. В.М. Шищенко рекомендует применение метаболической терапии за 9–12 мес до зачатия [21].

Если рассматривать вопрос в более широком аспекте, то, учитывая постоянно ухудшающееся состояние здоровья женщин фертильного возраста, данные Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации о том, что каждый десятый аборт в стране производится в подростковом возрасте, мы полностью разделяем мнение ведущих педиатров страны, возглавляемых А.А. Барановым, что меры, направленные на профилактику болезней женщин и сохранение их репродуктивного здоровья необходимо начинать с подросткового возраста, развивая детскую гинекологическую службу [12, 22].

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Тамазян Г.В., Захарова Н.И., Аксенов А.Н., Тютюнник Н.Ф. Анализ младенческой заболеваемости и смертности, пути ее снижения в Московской области / Современные проблемы педиатрии: Материалы VIII съезда педиатров России. — 1988. — С. 110.
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. — С. 1–10.
3. Нисевич Л.Л., Талалаев А.Г., Каск Л.Н. и др. Значение врожденной вирусной инфекции как причины перинатальной и младенческой смерти // Вопросы современной педиатрии. — 2005. — Т. 4, № 2. — С. 19–25.
4. Володин Н.Н. Перинатология. Исторические вехи, перспективы развития (Актовая речь, подготовленная в связи с 100-летием Российского государственного медицинского университета) // Вопросы практической педиатрии. — 2006. — Т. 1, № 3. — С. 5–24.
5. Сидельникова В.М. Подготовка к беременности и ведение беременности у пациенток с привычным невынашиванием и персистирующей вирусной инфекцией / Лекция для практических врачей на Российском национальном конгрессе «Человек и лекарство». — М., 1998. — С. 125–138.
6. Нарциссов Р.П. Цитохимия ферментов лейкоцитов в педиатрии. Автореф. дис. ... докт. мед. наук. — М., 1970. — С. 48.
7. Комиссарова И.А. Информативность ферментного статуса лейкоцитов крови в оценке организма в норме и при патологии у детей: Автореф. дис. ... докт. мед. наук. — М., 1983. — С. 34.
8. Петричук С.В., Шищенко В.М., Духова З.Н. и др. Диагностические и прогностические возможности клинической цитохимии. — М., 2005. — С. 74.
9. Коноплева Т.Н., Лозовская Л.С., Сидельникова В.М. и др. Профилактика врожденной патологии ребенка, связанной с внутриутробными вирусными инфекциями / Материалы V Российского съезда специалистов перинатальной медицины «Современные подходы к выявлению, лечению и профилактике перинатальной патологии» — М., 2005. — С. 94–95.
10. Синчихина М.Е., Синчихин С.П. Факторы риска развития перинатальной патологии при дефиците железа у беременной / Материалы ежегодного конгресса специалистов перинатальной медицины // Вопросы практической педиатрии. — 2006. — Т. 1, № 4. — С. 57.
11. Талалаев А.Г., Самсыгина Г.А. Перспективы снижения перинатальной и младенческой смертности // Педиатрия. — 1992. — № 1. — С. 7–10.
12. Шарапова О.В., Кокорина Е.В. Состояние здоровья детей и женщин в Российской Федерации // Вопросы практической педиатрии. — 2006. — Т. 1, № 3. — С. 25–29.
13. Кузьмин В.Н., Шабанова Е.Н. Влияние цитомегаловирусной инфекции на течение беременности и здоровье новорожденных // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. — 2003. — Т. 2, № 2. — С. 30–34.
14. Reyes C., Pereira C., Warden M.J., Sills J. Cytomegalovirus enteritis in prematura infant // J. Pediatric Surgery. — 1997. — V. 32, № 11. — P. 1545–1547.
15. Sanders W.B. Cytomegalovirus infection: congenital and neonatal disease // Scand. J. Infect. — 1991. — V.78 (Suppl. 1). — P. 82–87.
16. Тютюнник В.Л., Логинова Н.С. Влияние иммунокорригирующей терапии на течение и исход беременности у пациенток с вирусной инфекцией и плацентарной недостаточностью // Российский вестник акушерства и гинекологии. — 2001. — Т. 4, № 6. — С. 9–12.
17. Макаренко Э.Н. Особенности течения беременности и исходов родов у женщин с цитомегаловирусной инфекцией: Автореф. дис. ... докт. мед. наук. — Ставрополь, 1999. — С. 22.
18. Ghebzekidan H., Ruden U., Cox S. et al. Prevalence of herpes simplex type 1 and 2, cytomegalovirus and varicella zoster virus infection // Clinical virol. — 1999. — № 1. — P. 6–12.
19. Weeman A.P. The immunology of pregnancy // Thyroid. — 1999. — № 7. — P. 643–646.
20. Нисевич Л.Л., Талалаев А.Г., Каск Л.Н. и др. Вирусная инфекция в системе мать–плацента–плод / Материалы ежегодного конгресса специалистов перинатальной медицины «Новые технологии в перинатологии» // Вопросы практической педиатрии. — 2006. — Т. 1, № 4. — С. 41.
21. Шищенко В.М. Клинико-цитохимические основы прогнозирования здоровья, роста и развития новорожденных и детей раннего возраста: Автореф. дис. ... докт. мед. наук. — М., 1988. — С. 48.
22. Бондарь В.И. Перинатальная смертность, ее роль в младенческой и детской смертности и пути снижения в Российской Федерации / Материалы V Российского съезда специалистов перинатальной медицины «Современные подходы к выявлению, лечению и профилактике перинатальной патологии». — М., 2005. — С. 35–38.