

при значительном повышении сывороточного парапротеина (IIIА ст.) более эффективны курсы полихимиотерапии.

4. При наличии у больных ММ хронической почечной недостаточности назначение алкерана нежелательно. Этим больным проводится лечение по протоколам, содержащим циклофосфан, либо по протоколу VAD (или VAD-подобным протоколам).

5. Пролонгированная терапия умеренными дозами алкерана и циклофосфана приводит к достижению лечебного эффекта примерно у одинакового количества больных. Но продолжительность фазы "плато" и выживаемость при лечении циклофосфаном ниже.

6. К неблагоприятным прогностическим факторам при ММ относятся: наличие миеломной нефропатии, осложнившейся хронической почечной недостаточностью; панцитопения, диагностированная в дебюте заболевания; миелемия в дебюте заболевания; возраст старше 70 лет.

Л и т е р а т у р а

1. Андреева Н.Е., Ильяшенко Е.Ю., Сариди Э.Ю. // Проблемы гематологии и переливания крови. 2002. №3. С. 7-11.

2. Андреева Н. Е., Балакирева Т. В. // Рук-во по гематологии / Под ред. А.И. Воробьева. Изд. 3-е. Т. 2. М., 2003. С. 151-184.

3. Бессмельцев С.С., Абдулкадыров К.М. Множественная миелома. СПб., 2004. 446 с.

4. Вотякова О.М., Демина Е. А. // Клиническая онкогематология / Под ред. М.А. Волковой. М., 2004. С. 423-448.

5. Сидорович Г. И., Ушаков И.И., Ардашев В.Н. // Гематология и трансфузиология. 2002. №5. С. 7-11.

6. Сидорович Г.И., Рукавицын О.А. // Гематология и трансфузиология. 2002. №6. С. 7-12.

7. Alexaman R., Barlogie B., Dixon D. // Arch. Intern. Med. 1990. Vol. 150, №8. P. 1693-1695.

8. Anderson K. C., Kyle R. A. et al. // Amer. Soc. Hematol. 1998-1999. P. 63-88.

9. Atta L.M., Harousseau J.L. // Hematol. / Oncology Clin. N.Amer. 1997. №11. P. 133-144.

10. Blade J. Therapeutic strategies and controversies in the treatment of multiple myeloma. Multiple myeloma school of hematology in France. P. 223-236.

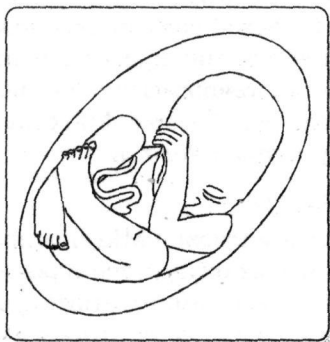
11. Cancer. Principles and practice of Oncology. 1997. Vol. 2.

12. Choy C.G., Niesvizky R., Michaeli // J. Clin. Immunother. 1995. Vol. 4, (suppl. 5), P. 346-360.

13. Durie. B.G.M., Salmon S.E. // Cancer. 1975. Vol. 36. №3. P. 842-856.

14. Goldschmidt H., Lannert H., Bommer G. et al. // Nephrol. Dial. Transplant. 2000. P. 301-304.

15. Greenlee R.T., Hill-Harman M.B., Murray T. et al. // Cancer statistics 2001. C.A. Cancer J Clin. 2001. P. 15-36.



УДК 618.3 - 07 : 616.9] (571.620)

О.В. Островская, Т.В. Комиссарова, Е.В. Ваганова,
К.В. Ваганов, Л.В. Марущак, М.А. Дейнега, Е.Б. Наговицына,
Н.М. Ивахнишина, М.А. Власова, О.И. Морозова,
Т.Ю. Пестрикова

ПРОГНОСТИЧЕСКАЯ ЦЕННОСТЬ МАРКЕРОВ АКТИВИЗАЦИИ ВНУТРИУТРОБНЫХ ИНФЕКЦИЙ (ВУИ)

ХФ ДНЦ ФПД СО РАМН - НИИ охраны материнства и детства;
Дальневосточный государственный медицинский университет;
МУЗ "Родильный дом №1", г. Хабаровск

Существуют прямые и косвенные методы диагностики внутриутробных инфекций (ВУИ) во время беременности. К прямым методам относятся амниоцентез с идентификацией инфекционного агента в околоплодных водах и кордоцентез — определение

возбудителя и уровня специфических антител в пуповинной крови. Из-за риска осложнений инвазивные способы дородовой диагностики ВУИ применяются редко. В научных исследованиях и в практической работе используются косвенные методы: оп-

ределение возбудителя в цервикальном канале, специфических Ig M и G — в сыворотках крови. В последние годы разработаны новые методы дородовой диагностики ВУИ, позволяющие определять высокую степень опасности трансплацентарной передачи возбудителей ВУИ от матери плоду (детекция ДНК-возбудителя в крови), указывающие на острую первичную инфекцию или активизацию персистирующей (выявление низкоавидных антител к вирусу простого герпеса — HSV и антител к сверххранним белкам цитомегаловируса — CMV).

Целью работы было определение прогностической ценности выявления маркеров активизации ВУИ у беременных для состояния плода и новорожденного.

Материалы и методы

Обследовано 220 женщин, проживающих в Краснофлотском районе г. Хабаровска, беременность которых протекала с фетоплацентарной недостаточностью (ФПН). Кроме общепринятых клинических и лабораторно-диагностических методов обследования использовали наблюдение с помощью УЗИ и КТГ. Группа обследуемых беременных включала женщин от 18 до 36 лет (средний возраст 23,2 г.). Первобеременных женщин было 38,5±5,5%, первородящих — 67,4±5,0%, у 28,9% женщин предыдущие беременности завершились абортми (медицинскими, самопроизвольными), мертворождением, рождением детей с врожденными пороками развития. В анамнезе 85,48±3,16% беременных женщин имели место хронические экстрагенитальные заболевания, у 38,71±4,37% — хронические воспалительные гинекологические заболевания. Беременность у 100% женщин протекала с ФПН, у всех диагностированы один или более таких признаков, как синдром задержки развития плода (СЗРП), внутриутробная гипоксия, патологические изменения в плаценте. Диагноз был подтвержден УЗИ-исследованием и кардиотокографией (КТГ).

Определяли следующие маркеры TORCH-инфекций:

1. ДНК CMV и HSV в крови методом полимеразной цепной реакции (ПЦР).

2. ДНК HSV, CMV, Chl. trachomatis, Ur. urealyticum, M. hominis, M. genitalium в эпителиоцитах цервикального канала методом ПЦР.

Для ПЦР использовали диагностические наборы НПФ "Литех" (Москва) и ЗАО "Вектор-Бест" (Новосибирск).

3. Методом иммуноферментного анализа определяли низко- и высокоавидные антитела к HSV, антитела к структурным (L) и сверххранним белкам (IE) CMV, Ig классов M, A, G к Chl. trachomatis, Ig G к Ur. urealyticum. Использовали наборы ЗАО "Вектор-Бест" и ВТК "Биосервис" (Москва).

Сравнивали течение и исходы беременности у женщин с ФПН и выявленными маркерами активизации ВУИ (группа наблюдения) и у женщин с ФПН и с отсутствием указанных маркеров (группа сравнения), а также с популяционными показателями беременных и новорожденных детей в Краснофлотском районе г. Хабаровска.

Резюме

У 220 беременных с фетоплацентарной недостаточностью определяли маркеры активизации ВУИ: ДНК HSV и CMV в крови, низкоавидные антитела к HSV, антитела к сверххранним белкам CMV, ДНК Chl. trachomatis, Ur. urealyticum в шейном канале. Проведено сопоставление течения беременности и ее исходов у женщин с выявленными маркерами активизации ВУИ и при их отсутствии. Беременность у женщин с выявленными маркерами ВУИ протекала с синдромом задержки развития плода, внутриутробной гипоксией, патологией плаценты в 1,7-4,6 раза чаще, чем у женщин группы сравнения, в 3 раза чаще, чем в популяции оканчивалась спонтанным выкидышем. Состояние новорожденных от этих женщин в 44,4% случаев характеризовалось как задержка внутриутробного развития, в 4-15 раз чаще, чем в популяции, у них диагностирован синдром церебральной ишемии II ст.

O.V. Ostrovskaya, T.V. Komissarova, E.V. Vaganova,
K.V. Vaganov, L.V. Maruschak, M.A. Deinega,
E.B. Nagovitsina, N.M. Ivachnishina, M.A. Vlasova,
O.I. Morozova, T.U. Pestrikova

INTRAUTERINE INFECTIONS ACTIVATION MARKERS AND THEIR PROGNOSTIC VALUE

Khabarovsk Subsidiary of state organization Far-Eastern research center of respiratory pathology and physiology Siberian Branch of Russian Academy for Medical sciences - Mother and Child Care Institute; Far-Eastern Medical University; Municipal Health protection Organization - Maternity Hospital №1, Khabarovsk

Summary

Markers of herpes infection activation were defined in 220 women with fetus-placental insufficiency. DNA of HSV and CMV, low avid HSV antibodies and extra early CMV proteins were detected in blood samples. Pregnancy development and pregnancy outcome were compared in women with revealed markers of intrauterine infections and in cases of their absence. In the group of women with revealed markers, syndrome of intrauterine fetus development retardation and placenta pathology occurs 1,7-4,6 and 6 times more often, than in normal group. Spontaneous abortion has been registered 3 times more often in comparison with the whole population. Newborns status in the control group determined as intrauterine development retardation occurred in 44,4% of patients, the syndrome of cerebral ischemia of II-nd stage was diagnosed 4-15 times more often in comparison with normal group.

Результаты и обсуждение

При исследовании 220 образцов цельной крови беременных с ФПН фрагмент генома CMV в крови был выявлен в 8 случаях — 3,64±1,26%. Этот показатель можно соотнести с частотой выявления цитомегаловирусной инфекции у живорожденных по данным ВОЗ — 1% [1]. Процент серопозитивности к CMV (Ig G к структурным белкам) высок и составляет 90,9%, что соответствует данным литературы для стран Азии. Для европейских стран этот показатель составляет 40-50%. Высокий уровень серопозитивности женщин — благоприятный фактор, снижающий риск передачи вируса

Таблица 1

Осложнения течения беременности (%±m)

Патологические симптомы	Группы	
	Наблюдения (маркеры ВУИ+, n=30)	Сравнения (маркеры ВУИ-, n=89)
ФПН	56,66±9,0*	12,25±3,5
СЗРП	26,6±8,0	11,24±3,4
Внутриутробная гипоксия	50,0±9,1*	28,08±4,8
Многоводие	20,0±7,3	16,8±3,9
Угроза невынашивания	40,0±8,9	31,4±9,4
Острый гестоз	3,33±8,6	4,49±0,5
Анемия	6,67±4,5	10,1±3,2
Результаты УЗИ		
СЗРП	56,7±9,0*	32,6±4,9
НМПК	6,7±5,5	5,6±2,4
МВП	10,0±5,5	10,1±3,2
Утолщение плаценты	26,6±8,0*	6,7±2,6
Маловодие	3,3±8,6	13,5±3,6
Преждевременное созревание	30,0±8,3*	9,0±3,0
Низкое приращение плаценты	3,3±8,6	3,4±1,9
Краевое приращение плаценты	3,3±8,6*	3,4±1,9
Кисты в плаценте	10,0±8,6	0,0±4,3
Дефект плаценты	6,8±4,5	0,0±4,3

Примечания. * — $p < 0,05$; ФПН — фетоплацентарная недостаточность; СЗРП — синдром задержки развития плода; НМПК — нарушение маточно-плацентарного кровотока; МВП — расширение межворсинчатого пространства.

плоду [3]. В 20 случаях из 220 (9,0%) не выявлено антител к CMV, для таких женщин существует возможность первичного инфицирования CMV во время беременности, что наиболее опасно для плода. Серологические маркеры активизации CMV-инфекции выявлены у 15 беременных (7 больных — анти-ЦМВ IgM к L, 8 больных — IgM и IgG к IE). Эти женщины, а также носители CMV в крови (8) и в эпителиоцитах цервикального канала (4) — всего 27 (12,3±4,9%) — представляли группу риска по развитию внутриутробной CMV-инфекции.

При исследовании цельной крови методом ПЦР геном HSV не обнаружен, а в эпителиоцитах шеечного канала определен в 10 случаях (4,54±1,4%). В сыворотках крови низкоавидных антител к HSV не выявлено. Анти-HSV IgM (серологический маркер активизации) определен у 2 женщин (0,91±0,19%), анти-HSV IgG — у 98,18% обследованных. Риск инфицирования плода с бессимптомным выделением HSV или определением специфических IgM выше, чем риск инфицирования плода у матери с рецидивирующим герпесом [2].

Серологические маркеры острой или обострения хронической хламидийной инфекции (антихлами-IgM и IgA) обнаружены в 11 случаях (5,0±1,4%), ан-

Таблица 2

Состояние здоровья новорожденных от матерей с выявленными маркерами активизации ВУИ (%±m)

Патологические симптомы и синдромы	Группы	
	Наблюдения (маркеры ВУИ+ у матери, n=27)	Сравнения (из популяции Краснофлотского р-на, n=100)
Тяжелая асфиксия	3,7±3,7	3,0±1,7
ЗВУР	44,4±9,5*	22,0±4,1
Позднее восстановление массы тела	11,1±6,2	2,0±1,4
Длительная желтуха	18,5±7,6	32,0±4,7
Кардиопатия	11,1±6,2	5,0±4,2
ПЭП гипоксического генеза	96,3±3,7	93,0±2,6
Церебральное возбуждение	66,7±9,2	91,0±2,9
Вегето-висцеральные нарушения	33,3±9,2*	9,0±2,8
Нейромышечная дистония	74,1±8,5*	5,0±2,2
Гидроцеф.-гипертенз. синдром	18,5±7,6	13,0±3,4

Примечания. * — $p < 0,05$; ЗВУР — задержка внутриутробного развития; ПЭП — перинатальная энцефалопатия.

тихлами- IgG — в 48 (21,8%), но наличие антихлами-Ig G может быть результатом перенесенного ранее заболевания, поэтому положительный результат однократного определения антихлами-IgG нельзя расценивать в качестве диагностического критерия.

ДНК *Ur.urealyticum* обнаружена в 21,8±2,7% случаев исследования мазков эпителиоцитов шеечного канала. Из них у 2 женщин беременность закончилась спонтанным выкидышем, при исследовании абортного материала в обоих случаях выявлена ДНК *Ur.urealyticum*.

Проанализированы течение и исходы беременности у 36 женщин с выявленными маркерами активизации ВУИ, из них у 8 женщин выявлен геном ЦМВ в крови методом ПЦР, у 7 женщин — антитела к IE ЦМВ, у 8 женщин — ДНК *Chl. trachomatis* в шеечном канале, у 13 — ДНК *Ur.urealyticum* в эпителиоцитах шеечного канала.

В группе наблюдения беременность закончилась спонтанными выкидышами в 6 случаях из 36 (16,66±6,2%). В 2005 г. в женской консультации №3 Краснофлотского р-на г. Хабаровска было взято на учет 1029 беременных женщин, из них закончилось 827 беременностей, в том числе 767 (92,74±0,9%) — срочными родами, 26 (3,14±0,61%) — преждевременными родами, 43 (5,19±0,59%) — спонтанными абортными. Таким образом, в группе наблюдения беременность окончилась спонтанным выкидышем в 3,2 раза чаще, чем в популяции ($p < 0,1$).

Ассоциированные с ВУИ клинические признаки в группе наблюдения устанавливали чаще, чем в группе сравнения: ФПН — в 4,6 раза ($p < 0,001$), внутриутробную гипоксию — в 1,7 раза ($p < 0,05$), синдром задержки развития плода (СЗРП) — в 2,4 раза ($p < 0,01$; табл. 1). По результатам УЗИ в группе инфицирован-

ных женщин СЗРП утолщение плаценты, преждевременное ее созревание определяли в 1,7-3,9 раза чаще ($p<0,05$), в целом патологические изменения в плаценте у женщин с наличием маркеров ВУИ определяли в 26 случаях ($86,66\pm 6,21\%$), что в 2,4 раза чаще ($p<0,02$), чем в группе сравнения, — 32 ($35,95\pm 5,08\%$) случая. Врожденные дефекты и кисты плаценты выявляли только в группе наблюдения. При использовании КТГ в 1,7 раза чаще выявляли хроническую внутриутробную гипоксию ($p<0,01$).

При анализе историй развития 100 новорожденных Краснофлотского района методом случайной выборки оказалось, что не было ни одного новорожденного, который был бы абсолютно здоров. У них определены: гидроцефалия — в 13,0%, врожденные пороки и аномалии развития — в 7,0%, инфекции перинатального периода — в 15,0%, ЗВУР — в 22,0%, церебральные нарушения гипоксического генеза — в 93,0%.

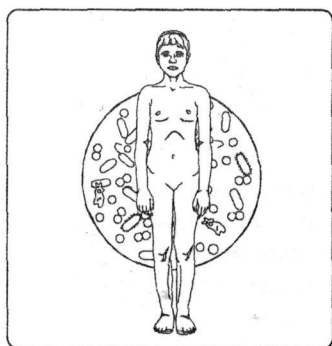
При сравнении состояния новорожденных от матерей с ФПН и выявленными маркерами активизации ВУИ с популяционными показателями состояния новорожденных установлено, что дети из группы наблюдения в 2,0 раза чаще рождались с задержкой внутриутробного развития (ЗВУР; $p<0,05$; табл. 2). Перинатальную энцефалопатию гипоксического генеза диагностировали часто в обеих группах, но у детей группы наблюдения признаки церебральной энцефа-

лопатии были более выраженными: вегето-висцеральные нарушения диагностированы в 3,7 раза чаще, чем в популяции ($p<0,01$), нейромышечная дистония — в 14,8 раза чаще ($p<0,01$).

Таким образом, выявление маркеров активизации ВУИ при беременности — неблагоприятный признак. Беременность у женщин с ФПН и выявленными маркерами активизации ВУИ в 1,7-4,6 раза чаще, чем при отрицательных результатах определения этих маркеров, протекала с СЗРП, внутриутробной гипоксией, патологическими изменениями плаценты: в 3,2 раза чаще, чем в популяции, оканчивалась спонтанными выкидышами. Состояние новорожденных от женщин с ФПН и маркерами активизации ВУИ в 44,4% случаев характеризовалось как ЗВУР, в 4-15 раз чаще у них диагностирован синдром церебральной ишемии II ст., следствием которого может быть отставание в психомоторном развитии в более старших возрастах.

Литература

1. Профилактика герпес-вирусных болезней и борьба с ними // Бюл. ВОЗ. 1985. №2. С. 1-16.
2. Юсупов Д. // Лаборатория. 1997. №8. С. 20-21.
3. Daniel Y., Bull I., Peyser M.R. et al. Congenital cytomegalovirus infection // Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol. 1995. Vol.63, P. 7-16.



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 мик-

рофлоры и местной иммунологической защите слизистых оболочек, совместно функционирующих как единый биологический барьер, противостоящий колонизации патогенными и условно-патогенными микроорганизмами [3, 6].

Установлена патогенетическая роль нарушений микробного пейзажа кишечника и иммунологической реактивности организма в развитии преморбидных