Влияние урогенитальных инфекций на течение беременности и состояние плода и новорожденного

Габидулина Т.В., Тимошина Е.Л., Юрьев С.Ю., Махмутходжаев А.Ш.

The influence of urogenital infections on pregnancy, condition of foetus and neonate

Gabidulina T.V., Timoshina E.L., Yuryev S.Yu., Makhmuthodzhayev A.Sh.

Сибирский государственный медицинский университет, г. Томск

© Габидулина Т.В., Тимошина Е.Л., Юрьев С.Ю., Махмутходжаев А.Ш.

Подтверждено отрицательное влияние внутриутробных инфекций на течение беременности, состояние плода и новорожденного ребенка на примере изолированной хламидийной и сочетанной хламидийно-вирусной инфекции. Определены схемы лечения беременных женщин в этих группах. Выявлено снижение процента вероятности и степени тяжести внутриутробной инфекции у новорожденных детей от матерей, получивших лечение во время беременности.

Ключевые слова: урогенитальные инфекции, беременность, новорожденные.

It is proved that intrauterine infections influence negatively on the period of pregnancy, the condition of fetus and newborn on the example of isolated, chlamydeous and chlamydeous-virus infections. The schemes of treatment of pregnant women in these groups are determined. It is revealed that the percentage of the possibility and the degree of heaviness of intrauterine infection is lowering if the newborn were born by women who got the treatment in the period of pregnancy.

Key words: urogenital, pregnancy, new born.

УДК 618.2-06 + 616-053.31:616.94

Ведущая роль внутриутробных инфекций среди причин неблагоприятных перинатальных исходов определяет актуальность всестороннего изучения этой проблемы. Плод развивается в сложных условиях взаимоотношений с организмом матери, поэтому наличие у беременной женщины очагов инфекции является фактором риска для развития патологических состояний плода и новорожденного. Многие инфекционно-воспалительные заболевания во время беременности имеют общие черты: инфицирование плода может быть вызвано как острой инфекцией матери, так и активацией хронического процесса во время беременности; течение большинства инфекций у беременных женщин является латентным или субклиническим; активация персисти-

рующей инфекции возможна при любом нарушении гомеостаза в организме беременной.

Инфекция может явиться причиной широкого спектра перинатальной патологии: инфекционных заболеваний плода и новорожденного, пороков его развития, мертворождений, недонашивания, развития фетоплацентарной недостаточности, задержки внутриутробного развития плода. Инфекционные заболевания выявляются у 50–60% госпитализированных доношенных новорожденных и у 70% недоношенных детей [3].

Среди заболеваний, приводящих к инфицированию плода и новорожденного, наибольшего внимания заслуживают урогенитальные инфекции в связи с более высоким риском инфицирования плода внутриутробно или во время родов [7]. Как

известно, основную часть в настоящее время составляют не моноинфекции, а сочетанные вирусно-вирусные или вирусно-бактериальные ассоциации. Значительное распространение в популяции, в том числе и среди беременных женщин, имеют такие инфекции, как *Herpes simplex virus* и *Chlamydia trachomatis*. Влияние сочетанной хламидийно-вирусной инфекции на течение гестационного процесса и формирование перинатальных исходов не изучено, не разработана тактика ведения пациенток с этой патологией.

Интерес к изучению сочетанного инфекционного процесса, вызванного именно хламидиозом и герпес-вирусными инфекциями, обусловлен наличием некоторых общих качеств у этих возбудителей. Кроме того, *Chlamydia trachomatis*, являясь облигатным внутриклеточным паразитом, вызывает развитие клеточной гипоксии, которая благоприятствует активной репликации вирусов. Одновременное влияние обоих возбудителей, имеющих сходные повреждающие механизмы, оказывает значительно более неблагоприятное воздействие на макроорганизм по сравнению с моноинфекциями. Таким образом, изучение и решение данной проблемы можно считать весьма актуальным.

Клинические исследования были проведены на базе родильного дома № 4 г. Томска в 1997—2000 гг. Всего было обследовано 228 беременных женщин в возрасте от 17 до 35 лет, постоянно проживающих в г. Томске и Томской области. Были выделены три группы наблюдения. I группа (контрольная) — 51 беременная женщина без хламидиоза и активных вирусных инфекций. II группа — 129 беременных женщин с изолированной хламидийной инфекцией. В этой группе были выделены 2 подгруппы: IIA — 88 женщин, которые отказались от лечения инфекции во время беременности, и IIB — 41 женщина, получившая этиотропную терапию. III группа — 48 беременных женщин, имевших сочетанную хламидийно-вирусную инфекцию.

Для диагностики инфекционного процесса у беременных женщин были использованы специфические методы определения хламидийной, герпетической и цитомегаловирусной инфекций. В частности, использовали метод иммуноферментного анализа для выявления иммуноглобу-

линов классов G и M в сыворотке крови к *Chlamydia trachomatis*, *Herpes simplex virus* и *Cytomegalovirus*, а также иммунофлюоресцентный метод для обнаружения соответствующих антигенов в соскобах слизистой цервикального канала и уретры.

Уже при изучении анамнеза было выявлено, что беременные женщины с сочетанной хламидийно-вирусной инфекцией имели более низкий индекс здоровья. Так, различные детские инфекции женщины III группы перенесли в 2 раза чаще, чем пациентки I группы, и в 1,5 раза чаще, чем пациентки II группы. Кроме того, женщины III группы достоверно чаще болели хроническим пиелонефритом ($P < 0,05$); частота пневмоний и хронического тонзиллита также была выше в III группе, но не достоверно ($P > 0,05$).

При изучении акушерско-гинекологического анамнеза было установлено, что женщины с сочетанной инфекцией достоверно чаще страдали бесплодием, хроническими гинекологическими воспалительными заболеваниями ($P < 0,05$); у них была выше частота самопроизвольных выкидышей (в 2,2 раза) и осложненного течения предшествующих родов (в 2 раза). Только в этой группе отмечались врожденные уродства плода и гибель детей в возрасте до 1 года.

Более отягощенный инфекционный и акушерско-гинекологический анамнез женщин с сочетанной хламидийно-вирусной инфекцией может быть обусловлен изначально имеющейся патологией иммунной системы, которая приводит к повышенной восприимчивости организма к различным инфекционным агентам, способствует их длительному персистированию. Перестройка иммунной системы, характерная для процесса гестации, создает благоприятные условия для активации возбудителей, персистирующих в организме беременной, с формированием различных осложнений.

Течение гестационного процесса на фоне сочетанной хламидийно-вирусной инфекции отличалось следующими моментами. Прежде всего, частым обострением персистирующих урогенитальных вирусных инфекций: в первом триместре в 16,7% случаев, во втором — в 61,9 и в третьем — в 50%. Таким образом, после первого тримест-

ра беременности возможность активной репликации вируса значительно увеличивается, но риск тяжелых нарушений снижается в связи с завершением процесса органогенеза.

У женщин с сочетанной инфекцией также отмечено большее число осложнений во время беременности по сравнению с женщинами других групп. Так, в первом триместре наиболее частым осложнением была угроза прерывания беременности, которая наблюдалась в 45,8% случаев, а у 12,5% пациенток произошел самопроизвольный выкидыш; кроме того, достоверно выше была чаще наблюдалось многоводие, в 1,5 раза – задержка внутриутробного развития плода и в 1,8 раза – острые респираторно-вирусные инфекции. Вероятно, активное включение в работу плаценты, которая кроме прочих выполняет иммунологическую и барьерную функции, позволяет в определенной степени нивелировать отрицательное воздействие инфекций на течение гестационного процесса и развитие плода.

В третьем триместре, когда компенсаторные возможности фетоплацентарной системы снижаются, частота осложнений у женщин с сочетанной инфекцией вновь увеличивалась. У них достоверно чаще диагностировались угроза преждевременных родов и острые респираторно-вирусные инфекции ($P < 0,05$); также чаще выявлялись многоводие, маловодие, обострение хронического пиелонефрита и задержка внутриутробного развития плода ($P > 0,05$).

Таким образом, наиболее частым осложнением у пациенток с сочетанной хламидийно-вирусной инфекцией во всех триместрах беременности была угроза прерывания, которая привела в 17,3% случаев к самопроизвольному прерыванию беременности и в 15% случаев закончилась преждевременными родами. При монохламидийной инфекции данные осложнения возникали достоверно реже и в целом соответствовали данным других авторов [4, 5]. Следовательно, увеличение частоты осложнений у беременных с сочетанной хламидийно-вирусной инфекцией можно связать с наличием активной вирусной инфекции.

При изучении функционального состояния фетоплацентарной системы было установлено,

частота кольпитов, ранних токсикозов и острых респираторно-вирусных инфекций ($P < 0,05$).

Во втором триместре, в период активного развития фетоплацентарного комплекса, достоверных отличий в течении беременности у женщин с урогенитальным хламидиозом и хламидийно-вирусной инфекцией не выявлено. Однако имеется отчетливая тенденция к увеличению частоты осложнений у беременных с сочетанной инфекцией. Так, у них в 3 раза чаще происходил самопроизвольный поздний выкидыш, в 2 раза

что при внутриутробной инфекции всегда есть компенсированная форма плацентарной недостаточности. Одним из патогенетических механизмов повреждения плаценты при инфекционной патологии является отложение иммунных комплексов в тканях последа, в результате чего нарушаются функции плаценты и развивается вторичная плацентарная недостаточность.

Одним из наиболее распространенных и достоверных методов выявления фетоплацентарной недостаточности является ультразвуковое исследование. В последние годы описаны характерные признаки внутриутробного инфицирования, которые можно определить при данном инструментальном обследовании. К ним относятся опережение зрелости плаценты, утолщение плаценты или неравномерная ее толщина, аномальное количество околоплодных вод, задержка внутриутробного развития плода и др. [2, 8]. Процент выявления этих признаков был самым высоким у беременных с сочетанной хламидийно-вирусной инфекцией. Наиболее значимые отличия отмечены в частоте встречаемости следующих признаков: раннее старение плаценты (55%), множественные гиперэхогенные включения (35%), расширение межворсинчатого пространства (35%), увеличение толщины плаценты (30%), кисты в плаценте (10%). Частота многоводия и задержки внутриутробного развития плода была достоверно выше у женщин с сочетанной инфекцией только по сравнению с контрольной группой ($P < 0,05$); в сравнении с группой беременных с урогенитальным хламидиозом была определена только отчетливая тенденция к увеличению час-

тоты данных осложнений при хламидийно-вирусной инфекции ($P > 0,05$).

Выявленные изменения свидетельствуют о неблагоприятном воздействии инфекционных агентов на состояние плаценты. Особенно выражено их отрицательное влияние при одновременном действии нескольких возбудителей, в данном случае хламидий и герпес-вирусов. При этом структурно-функциональные изменения в плаценте, обусловленные влиянием инфекционных факторов, приводят к развитию гипоксии плода.

При инструментальном обследовании (кардиотокография) внутриутробная гипоксия плода была выявлена у беременных женщин с изолированным уrogenитальным хламидиозом и сочетанной хламидийно-вирусной инфекцией одинаково часто: в 75 и 76,5% случаев соответственно. Но эти симптомы достоверно чаще были отмечены у пациенток с инфекционной патологией, чем в контрольной группе: 35% случаев ($P < 0,05$). Полученные результаты соответствуют данным других авторов [2]. При этом инфекционно-воспалительные заболевания матери неблагоприятно воздействуют на все звенья фетоплацентарного комплекса [1, 6].

Таким образом, становится очевидной необходимость терапии во время беременности у пациенток и с монохламидийной инфекцией, и с сочетанным хламидийно-вирусным процессом.

При уrogenитальном хламидиозе лечение получила 41 женщина (группа IIБ). При сочетанной инфекции лечение получили все женщины (группа III). Лечение по поводу изолированного уrogenитального хламидиоза проводили в сроке беременности от 30 до 36 нед. Оно включало: ровамицин в курсовой дозе 90 млн ед., нистатин, санацию влагалища мирамистином, а также комплекс метаболической терапии в течение 4–6 нед, включающий поливитамины, рибоксин, гепатопротекторы.

Женщины с сочетанной хламидийно-вирусной инфекцией получали следующее лечение: метаболическая терапия, аналогичная проводимой в предыдущей группе, и иммуностропная терапия после 12 нед беременности, включавшая иммуноглобулин человеческого нормальный в дозе 1,5 мл 1 раз в день в течение 10 дней, иммунал или

настойку элеутерококка в течение 1 мес. Кроме того, проводили обработку шейки матки мазью с α -интерфероном в течение 10 дней при наличии положительных результатов иммунофлюоресцентного обследования на вирус простого герпеса. После 20 нед беременности женщины этой группы получали антибактериальную терапию по той же схеме, что и беременные с изолированной хламидийной инфекцией.

В результате проведенной терапии получены следующие результаты: угроза прерывания беременности была купирована у всех пациенток с изолированным хламидиозом и у 35% беременных женщин с сочетанной хламидийно-вирусной инфекцией; снизилась частота внутриутробной гипоксии плода; произошли позитивные изменения ультразвуковой картины. Также после терапии уменьшилось число положительных результатов иммунофлюоресцентного анализа на хламидии и вирус простого герпеса.

При анализе состояния новорожденных детей было установлено, что наиболее неблагоприятные показатели были в группе женщин с уrogenитальным хламидиозом, не получавших лечения во время беременности (группа IIА). У них достоверно чаще происходили преждевременные роды ($P < 0,01$), чаще рождались дети в состоянии асфиксии различной степени тяжести ($P < 0,05$), чем у женщин контрольной группы и группы IIБ, а процент задержки внутриутробного развития плода был достоверно выше ($P < 0,05$), чем в контрольной группе и группах сравнения (IIБ и III). Дети от матерей с сочетанной хламидийно-вирусной инфекцией, получивших лечение во время беременности (III группа), занимали промежуточное положение среди групп сравнения по частоте встречаемости патологических состояний, а наиболее благоприятные показатели отмечены у новорожденных от матерей с пролеченным уrogenитальным хламидиозом (группа IIБ). Аналогичные показатели наблюдались и в отношении другой перинатальной патологии: нарушение мозгового кровообращения и поражение ЦНС, конъюгационная желтуха, конъюнктивит и др. Дальнейшее лечение в условиях отделения патологии новорожденных также чаще всего требовалось новорожденным от матерей IIА группы.

Очень наглядно эффективность терапии во время беременности показывает процент инфицированности новорожденных *Chlamydia trachomatis*. Самый высокий показатель — 45% — был отмечен в группе IIA; в группе IIB и III он составил 26,8 и 12,5% соответственно. Возможно, более высокий уровень инфицированности в группе IIB связан с более поздним началом этиотропной терапии по сравнению с III группой.

Инфицированность вирусом простого герпеса у детей от женщин с сочетанной хламидийно-вирусной инфекцией составила 12,5%, однако клинических проявлений герпетической инфекции не было ни в одном случае. Это соответствует данным других исследователей, согласно которым выделение вирусных антигенов из различных сред организма новорожденного не всегда сочетается с типичной клинической картиной специфического инфекционного процесса [9]. Кроме того, внутриутробное инфицирование далеко не всегда приводит к реализации инфекционного процесса [7].

Таким образом, в результате проводимого комплексного лечения монохламидийной и сочетанной хламидийно-вирусной инфекции у беременных женщин уменьшаются процент вероятности и степень тяжести внутриутробной инфекции. По-видимому, это связано с тем, что при лечении происходит частичная нейтрализация цитопатогенного действия вирусов и ассоциированных с ними хламидий. Возможно, поражение ограничено на уровне плаценты, компенсаторно-приспособительные свойства которой повышаются под воздействием комплексной терапии. При отсутствии лечения улучшения функциональных характеристик плаценты не происходит, что способствует проникновению инфекционных агентов непосредственно к плоду со всеми вытекающими последствиями.

В связи с вышеизложенным приоритетным направлением терапии урогенитальных инфекций

во время беременности можно считать ликвидацию метаболических нарушений, благоприятных для активации персистирующих в организме беременной женщины возбудителей. Особенно это актуально в отношении вирусных инфекций, этиотропная терапия которых менее эффективна, чем бактериальных.

Литература

1. Анастасьева В.Г. Морфофункциональные нарушения фетоплацентарного комплекса при плацентарной недостаточности (современные методы диагностики и лечения). Новосибирск, 1997. 506 с.
2. Веденеева Г.Н. Особенности течения цитомегаловирусной инфекции у беременных и новорожденных: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. СПб., 1997. 22 с.
3. Лаврова Д.Б., Самсыгина Г.А., Михайлов А.В. Этиология и показатели высокого риска внутриутробного инфицирования плода // Педиатрия. 1997. № 3. С. 94—99.
4. Мезинова Н.Н., Чучупалов П.Д., Евдокимова Н.С. Влияние противохламидийных препаратов на эффективность лечения привычного невынашивания беременности // Акушерство и гинекология. 1991. № 2. С. 30—32.
5. Савичева А.М., Башмакова М.А. Урогенитальный хламидиоз и его последствия / Под ред. Э.К. Айламазяна. Н. Новгород: Изд-во НМГА, 1998. 182 с.
6. Серов В.Н., Манухин И.Б., Кузьмин В.Н. Цитомегаловирусная инфекция в патологии беременности и плода // Акушерство и гинекология. 1997. № 6. С. 16—19.
7. Состояние иммунной системы у беременных и новорожденных группы высокого риска по внутриутробному инфицированию / И.С. Сидорова, В.А. Алешкин, С.С. Афанасьев, Н.А. Матвиенко // Вестник перинатологии и педиатрии. 1999. № 6. С. 10—16.
8. Фукс М.А., Грибань А.Н. Ультразвуковая диагностика у беременных группы высокого риска по внутриутробному инфицированию // Акушерство и гинекология. 1991. № 8. С. 37—40.
9. Сочетанная внутриутробная инфекция у недоношенных детей с перинатальным поражением нервной системы / Г.В. Яцык, Т.Б. Сенцова, Е.П. Бомбардирова и др. // Проблемы внутриутробной инфекции плода и новорожденного. М., 2000. С. 77—78.

Поступила в редакцию 31.05.2001 г.