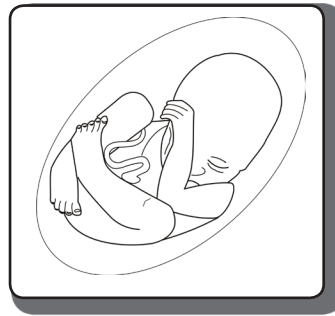




УДК 618.356-022.14(571.62-25)

О.В. Островская¹, С.В. Супрун¹, М.А. Власова¹, Е.Б. Наговицына¹,
Н.М. Ивахнишина¹, Ю.Н. Бердаков², В.К. Козлов¹

ЗНАЧИМОСТЬ АНТЕНАТАЛЬНОГО СКРИНИНГА БЕРЕМЕННЫХ ЖЕНЩИН НА НАЛИЧИЕ МАРКЕРОВ АКТИВИЗАЦИИ ГЕРПЕС-ИНФЕКЦИЙ И ХЛАМИДИОЗА

¹Хабаровский филиал ФГБУ «ДНЦ ФПД» СО РАМН – НИИ ОМчД, 680022,
ул. Воронежская, 49, тел. 8-(4212)-98-05-91, e-mail: evg-suprun@yandex.ru;
²МУЗ «Родильный дом № 4», ул. Тургенева, 79, тел. 8-(4212)-56-57-23, г. Хабаровск

Резюме

Проведено определение маркеров активизации перинатально значимых инфекций у 125 беременных женщин г. Хабаровска. Выявляли ДНК цитомегаловируса, вируса простого герпеса и хламидии трахоматис в генитальных мазках. В сыворотках крови определяли IgM к структурным и предранним белкам цитомегаловируса, IgM к вирусу простого герпеса, IgA к *C. trachomatis*. Маркеры активизации цитомегаловирусной, герпетической инфекции и хламидиоза обнаружены в 20,8 %, 3,2 % и 4,8 % случаев соответственно. Сопоставили результаты исследования и исходы беременности. Самая высокая частота неблагоприятных исходов беременности (спонтанные выкидыши, патологические состояния новорожденных) установлена в группе беременных женщин с маркерами смешанных инфекций. Выявление маркеров активизации перинатально значимых инфекций у беременной женщины позволяет формировать группы риска реализации внутриутробной инфекции.

Ключевые слова: внутриутробные инфекции, антенатальный скрининг.

O.V. Ostrovskaya¹, S.V. Suprun¹, M.A. Vlasova¹, E.B. Nagovitsyna¹, N.M. Ivakhnishina¹, Yu.N. Berdakov², V.K. Kozlov¹

SIGNIFICANCE OF ANTENATAL SCREENING FOR HERPETIC AND CHAMYDIAL INFECTION ACTIVATION MARKERS

¹Research Institute of Mother and Child Health Care;
²Maternity Hospital № 4, Khabarovsk

Summary

Perinatally significant infection activation markers in 125 pregnant women of Khabarovsk were identified. Genital smears were tested for Cytomegalovirus (CMV), Herpes simplex virus (HSV) and *C. trachomatis* RNA. Blood serum was tested for antibodies to CMV structural and immediate-early proteins IgM, HSV IgM and *C. trachomatis* IgA. CMV, HSV and *C. trachomatis* infection activation markers were detected in 20,8 %, 3,2 % and 4,8 % of cases, respectively. Research findings and pregnancy outcomes were compared. The highest rate of unfavorable pregnancy outcomes (miscarriages, newborn abnormalities) was found in the group of pregnant women with mixed infection markers. Detection of perinatally significant infection activation markers in pregnant women enables physicians to identify intrauterine infection risk groups.

Key words: Intrauterine infections, antenatal screening.

Вопрос о целесообразности антенатального скрининга на наличие перинатально значимых инфекций является дискуссионным. Инфекционный процесс у матери, вызванный герпес-вирусами и хламидиями, приводящий к поражению плода, может протекать как в острой, так и в субклинической, и в бессимптомной

форме. Невыраженность клинической симптоматики предопределяет поиск лабораторных методов антенатальной диагностики внутриутробных инфекций.

После первичного инфицирования вирусы простого герпеса (HSV) и цитомегалии (CMV) в форме нуклеокапсида могут пожизненно латентно находиться

в клетках нервных ганглиев, слюнных желез, лимфопаренхимных клетках почек [1, 3, 9]. При первичной инфекции или реактивации хронической происходит активная репродукция и экскреция вируса, которая проходит бессимптомно или сопровождается патологическими симптомами, появляются дочерние возбудители и соответствующие иммунологические сдвиги. В первые часы образуются сверхранние белки (IE), которые в дальнейшем не входят в структуру вириона, но координируют дальнейший синтез вирусного генома, ряда клеточных генов. Затем идет экспрессия ранних белков (E), способствующих репликации вирусной ДНК. Поздние структурные (L) белки появляются после синтеза вирусного генома и ранних белков, включаются во внешнюю оболочку вирусных частиц. Соответственно в начале появляются IgM и G к сверхранним белкам (IE), IgM к структурным белкам (L), при первичной инфекции – низкоавидные специфические IgG, затем высокоавидные IgG, при реактивации хронической инфекции нарастают титры высокоавидных IgG. Но нарастание титров трудно уловить из-за бессимптомного начала активизации инфекции. Высота титров, установленная в одной сыворотке, не показательна для определения активной репликации, зависит не столько от концентрации возбудителя, сколько от иммунного статуса человека и свойств диагностической системы. Анти-CMV и анти-HSV IgG у женщин репродуктивного возраста г. Хабаровска определяются в 98 % случаев (косвенный признак высокой инфицированности), поэтому низкоавидные IgG-свидетели первичной инфекции обнаруживаются чрезвычайно редко [8].

Особенностью хламидий является обязательный внутриклеточный паразитизм и своеобразный цикл развития, состоящий из 2 различных форм: элементарной (ЭТ) и ретикулярной (РТ). ЭТ заражают клетки хозяина, превращаются внутри клетки в более крупные РТ, которые размножаются бинарным делением, выходят из клетки, вновь превращаются в ЭТ и снова заражают следующие клетки. На этапе трансформации ЭТ в РТ, перехода их в ЭТ нового поколения может произойти ограничение роста и развития РТ (*латенция*) или длительное присутствие в клетке хозяина живых неинфекционных РТ (*персистенция*). В клиническом плане латенция – бессимптомное носительство, персистенция – хронически рецидивирующая, скудная по симптоматике, плохо поддающаяся лечению урогенитальная патология [4].

Современная диагностика хламидиоза основана на обнаружении ДНК *Chlamydia trachomatis* в клиническом материале и выявлении антихламидийных антител определенного класса, по которым можно установить стадию заболевания и активность процесса. Антихламидии IgM образуются с 5-го дня болезни до 2-3 месяцев, но практически не улавливаются из-за бессимптомного начала заболевания. Антихламидии IgG определяются через 15-20 дней после заражения и могут сохраняться в низком титре несколько лет. По выявлению IgG в одной сыворотке нельзя ответить на вопрос – есть ли возбудитель в организме в настоящий момент или IgG – свидетели прошлого контакта с *C. trachomatis*.

Антихламидии IgA появляются через 2 недели (до одного месяца) после инфицирования и держатся до тех пор, пока хламидийный антиген остается доступным для иммунокомпетентных клеток. Период полураспада IgA короткий – около 6 дней, поэтому изменение уровня IgA согласуется с динамикой инфекционного процесса.

Целью работы было определение прогностического значения маркеров активной репродукции герпетической, цитомегаловирусной, хламидийной инфекций, выявленных у беременной женщины.

Материалы и методы

Провели выявление маркеров активизации цитомегаловирусной, герпетической, и хламидийной инфекции у 125 беременных женщин, наблюдавшихся в 2 женских консультациях г. Хабаровска. В генитальных мазках методом ПЦР определяли ДНК CMV, HSV, *C. trachomatis*. В сыворотках крови с помощью ИФА выявляли анти-CMV IgM и IgG к IE, анти-CMV IgM к L, анти-HSV IgM и антихламидии IgA. Для ПЦР использовали тест-системы ООО «ИнтерЛабСервис» (г. Москва), для ИФА-диагностики фирмы «Вектор – Бест» (г. Новосибирск). Сопоставили результаты исследований и исходы беременности. Статистический анализ провели с помощью ПК и прикладных программ Statistica 6.0.

Результаты и обсуждение

Маркеры активизации цитомегаловирусной инфекции выявлены у 26 беременных женщин (20,8 %), герпетической – у 4 (3,2 %), хламидиоза – у 6 (4,8 %). Смешанные инфекции определены у 7 женщин (5,6 %). В большинстве случаев – 82 (65,6 %) зарегистрирован отрицательный результат исследования (таблица).

В группе женщин с выявленной бессимптомной активизацией цитомегаловирусной инфекции у одной пациентки беременность окончилась выкидышем, у 3 – рождением ребенка с задержкой внутриутробного развития (ЗВУР) 1-й степени и у одной женщины родился ребенок с признаками внутриутробной гипоксии плода.

Является ли цитомегаловирусная инфекция этиологическим фактором в этих случаях? Такая патология может быть вызвана как цитомегаловирусом, так и другими причинами. По данным [1, 7, 9], беременность заканчивается самопроизвольным выкидышем, если инфицирование или воздействие других повреждающих факторов происходит на раннем сроке гестации (до 8-й недели). ЗВУР и другие клинически выраженные признаки врожденной цитомегаловирусной инфекции могут развиваться у 5 % новорожденных в результате инфицирования после 12-й недели беременности. 95 % детей рождаются практически здоровыми, но у части из них при обследовании выявляется вирусоносительство, а через 8-12 месяцев, иногда через 5 лет возможны поздние проявления врожденной цитомегалии – нейросенсорные нарушения слуха и зрения, задержка психомоторного развития. По результатам нашей работы окончательное суждение о диагнозе и прогноз могут быть сделаны после проведения лабораторной диагностики у ребенка и длительного наблюдения для исключения поздних проявлений хронической врожденной инфекции.

Исходы беременности и заболеваемость новорожденных, родившихся у женщин с выявленными маркерами активизации герпес-вирусных инфекций и хламидиоза, n = 125 (абс./%)

Исходы беременности, патологические состояния у новорожденных	Выявленные маркеры активизации у матери				Не выявлено маркеров активизации инфекций 82/65,6
	цитомегаловирусной инфекции 26/20,8	герпетической инфекции 4/3,2	хламидиоза 6/4,8	смешанных инфекций 7/5,6	
Выкидыш, замершая беременность, перинатальный летальный исход	1/3,8	0	0	1/14,2	5/6,1
Преждевременные роды	0	2/50	0	1/14,2	9/10,9
Срочные роды	25/96,2	2/50	6/100	5/71,4	68/82,9
Задержка внутриутробного развития плода (ЗВУР) 1-й ст., гипотрофический вариант	3/11,5	2/50	0	1/14,2	4/4,9
Хроническая внутриутробная гипоксия, асфиксия	1/3,8	0	1/16,7	0	2/2,4
Церебральная ишемия 1-й ст.	0	0	0	2/28,6	7/8,5
Церебральная ишемия 2-й ст.	0	0	0	1/14,2	1/1,2
Кефалогематома + церебр. ишемия 1-й ст. + гемолитическая болезнь новорожденных + врожденный порок сердца (ВПС)	0	0	0	0	1/1,2
Синдром аспирации мекония + МУМТ 2-й ст.*	0	0	0	0	1/1,2
Церебр. ишемия 2-й ст. + диабетическая фетопатия	0	0	0	0	1/1,2
Церебр. ишемия 2-й ст.+ВПС	0	0	0	0	1/1,2
Гипоксически-ишемическая энцефалопатия + ВПС + ангиопатия	0	0	0	0	1/1,2
Синдром дыхательных расстройств тяж. ст. + церебр. ишемия 2-й ст.	0	0	0	0	3/3,7
Церебр. ишемия 1-й ст. + конъюнктивит	0	0	0	1/14,2	0
Церебр. ишемия 2-й ст. + признаки гипоксии сетчатки	0	0	0	1/14,2	0
Здоровый ребенок	21/80,8	2/50	5/83,3	0	54/65,9

Примечание. * – МУМТ 2-й ст. – максимальная убыль массы тела от 6 до 10 %.

По данным литературы [6] неонатальная герпетическая инфекции отмечается с частотой 1 случай на 4 000-30 000 родов и проявляется в виде 3-х клинических форм: локальной с поражением кожи и слизистых, энцефалита и диссеминированной формы. Имеются предположения, что внутриутробная герпетическая инфекция может вызвать нарушение функции фето-

плацентарной системы с развитием гипоксии, задержки развития, гибели плода, рождения детей с малым весом, рождением детей с клиническими проявлениями внутриутробной инфекции и с пороками развития [2, 5, 10]. В нашей работе у пациенток с выявленными маркерами герпетической инфекции не обнаружено проявлений генитального герпеса накануне или во время беременности. В 2 случаях родились здоровые доношенные дети, в 2 – недоношенные с признаками ЗВУР. Эта патология не имеет специфического характера. Для доказательства этиологической роли герпетической инфекции в ее развитии необходимо лабораторное исследование новорожденного.

Маркеры хламидиоза определены у 6 беременных женщин. У 5 из них родились доношенные здоровые дети, у одной – доношенный ребенок с признаками внутриутробной гипоксии. Развитие внутриутробной гипоксии характерно для хламидийной инфекции и связано с восходящим путем инфицирования, воспалительными процессами в плаценте, приводящими к гипоксии плода, невынашиванию беременности, спонтанным выкидышам. Нельзя исключить того, что у части детей этой группы в ближайшие полгода могут развиваться конъюнктивиты, атипичная пневмония или заболевания других органов, вызванные *C. trachomatis*. В группе женщин с выявленными маркерами 2 или 3 инфекций беременность завершилась самопроизвольным выкидышем (1), преждевременными родами (1) и срочными родами (5). Патологические симптомы у детей были диагностированы в 6 случаях. Частота развития патологических симптомов (6/85,7 %) и в целом неблагоприятных исходов (7/100 %) была самой высокой в группе женщин со смешанными инфекциями и достоверно превышала аналогичные показатели у женщин с негативными результатами выявления маркеров активизации перинатально – значимых инфекций (22/26,8 % и 27/32,9 % соответственно, $p < 0,001$ в обоих случаях).

Выводы

1. Маркеры продуктивной цитомегаловирусной, герпетической и хламидийной инфекции обнаружены нами у обследованных беременных женщин соответственно в 20,8 %, 3,2 % и 4,8 % случаев.

2. Самая высокая частота неблагоприятных исходов беременности (спонтанные выкидыши, патологические состояния новорожденных) установлена в группе беременных женщин с маркерами смешанных инфекций.

3. Выявление маркеров продуктивной цитомегаловирусной, герпетической, хламидийной инфекции у беременной женщины позволяет формировать группы риска реализации внутриутробной инфекции. Дети, родившиеся у матерей с выявленными маркерами репродукции изучаемых инфекций, нуждаются в проведении лабораторной диагностики, грамотном ведении, включая наблюдение неонатолога, педиатра, отоларинголога, окулиста.

Литература

1. Гриноу А., Осборн Дж., Сазерленд Ш. Врожденные, перинатальные и неонатальные инфекции. – М.: Медицина. – 2000. – 288 с.

2. Ивахнишина Н.М. Перинатально значимые вирусы в этиологии врожденных пороков развития при

фетоинфантильных потерях: автореф. дис. ... канд. биол. наук. – Москва, 2009. – 24 с.

3. Кицак В.Я. Вирусные инфекции беременных : патология плода и новорожденных. – Кольцово. – 2005. – 84 с.

4. Кудрявцева Л.В., Мисюрин О.Ю., Генерозов Э.В. и соавт. Клиника, диагностика, лечение хламидийной инфекции. Пособие для врачей. – М. – 2001. – 61 с.

5. Кузьмин В.Н., Адамян Л.В. Вирусные инфекции и беременность. – М.: Дипак, 2005. – 176 с.

6. Никонов А.П., Асцатурова О.Р. Генитальный герпес и беременность. Неизвестная эпидемия: герпес. – Смоленск: Фармаграфикс, 1997. – С. 84–92.

7. Никонов А.П., Асцатурова О.Р. Цитомегаловирусная инфекция // Педиатрия. – 2009. – № 1 – С. 7–10.

8. Островская О.В. Внутриутробные инфекции, клиничко-морфологическая оценка современной специфической диагностики: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – Хабаровск, 2009. – 45 с.

9. Протоколы диагностики, лечения и профилактики внутриутробных инфекций у новорожденных детей // Рос. ассоц. специалистов перинатальной медицины. – М.: ГОУ ВЦНМУ. – 2001. – 94 с.

10. Сенчук А.Я., Дубоссарская Ю.А. Перинатальные инфекции. – М.: МИА, 2005. – 318 с.

Координаты для связи с авторами: Островская Ольга Васильевна – д-р мед. наук, ведущий научный сотрудник, руководитель лаборатории вирусологии Хабаровского филиала ФГБУ «ДНЦ ФПД» СО РАМН – НИИ ОМид, тел. 8-(4212)-98-05-91, e-mail: iomid@yandex.ru; Супрун Стефания Викторовна – д-р мед. наук, ведущий научный сотрудник Хабаровского филиала ФГБУ «ДНЦ ФПД» СО РАМН – НИИ ОМид; Власова Марина Александровна – канд. мед. наук, старший научный сотрудник Хабаровского филиала ФГБУ «ДНЦ ФПД» СО РАМН – НИИ ОМид; Наговицына Елена Борисовна – канд. мед. наук, старший научный сотрудник Хабаровского филиала ФГБУ «ДНЦ ФПД» СО РАМН – НИИ ОМид; Ивахнишина Наталья Михайловна – канд. биол. наук, старший научный сотрудник Хабаровского филиала ФГБУ «ДНЦ ФПД» СО РАМН – НИИ ОМид; Бердаков Юрий Николаевич – главный врач МУЗ «Родильный дом № 4» г. Хабаровска; Козлов Владимир Кириллович – д-р мед. наук, профессор, директор Хабаровского филиала ФГБУ «ДНЦ ФПД» СО РАМН – НИИ ОМид, член-корр. РАМН.



УДК 618.146-006.4:576.31]-07:004

Н.Ф. Иевлева¹, Г.В. Чижова², Н.Е. Пермина¹

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ РАЗЛИЧНЫХ МЕТОДОВ ЛЕЧЕНИЯ ЗАБОЛЕВАНИЙ ШЕЙКИ МАТКИ

¹Дорожная клиническая больница на ст. Хабаровск-1 ОАО «РЖД», 680022, ул. Воронежская, 49, тел. 8-(4212)-98-01-04, e-mail: mail@dkb-dv.ru;

²Институт повышения квалификации специалистов здравоохранения Хабаровского края, 680009, ул. Краснодарская, 9, тел. 8-(4212)-72-87-15, e-mail: rec@ipksz.khv.ru, г. Хабаровск

Резюме

Проведен сравнительный анализ эффективности применения метода лазерной деструкции у женщин с доброкачественными и диспластическими процессами шейки матки (ШМ) в сравнении с традиционными: электро- и радиоволновой методы. В исследовании приняли участие 134 женщины в возрасте от 18 до 49 лет с различной патологией ШМ за период 2010–2012 гг. Лечение состояло из трех этапов: 1-й этап – подготовительный (противовоспалительная и иммуномодулирующая терапия по показаниям); 2-й этап – лечебный (электрохирургический метод – 44 случая, лазерная деструкция – 55, радиоволновая конизация – 35); 3-й этап – восстановительный (регенерирующая терапия). После лазерной деструкции ШМ при контрольных обследованиях через 6 недель в 96,3 % случаев выявлена полная эпителизация и отсутствие субклинических признаков папилломавирусной инфекции (ПВИ), отмечены высокие темпы эпителизации, эластичное и безрубцовое заживление, отсутствие деформаций, что позволяет рекомендовать этот метод лечения нерожавшим женщинам.

Ключевые слова: шейка матки, дисплазия (CIN), лазерная деструкция, радиоэлектронизация.

N.F. Ievleva¹, G.V. Chigova², N.E. Permina¹

COMPARATIVE EFFICACY OF UTERUS CERVIX DISEASES TREATMENT

¹Railway hospital;

²Territorial state budget educational institution of additional professional education «Postgraduate Institute for Public Health Workers», Khabarovsk