

## АЛГОРИТМ ОБСЛЕДОВАНИЯ БЕРЕМЕННЫХ С ВЫСОКИМ ИНФЕКЦИОННЫМ РИСКОМ

Мирзоева З.Б., Хасанов Х.Ш., Ихтиярова Г.А.

Бухарский государственный медицинский институт

**Ключевые слова:** беременные, инфекционный риск, обследование, алгоритм.

**Актуальность.** В наступившем третьем тысячелетии у акушеров–гинекологов и неонатологов не вызывает сомнения приоритетность и значимость проблем, связанных с вирусными и/или бактериальными инфекциями, частота которых возрастает из года в год. Отмечено существенное увеличение доли оппортунистических инфекций (герпетической, цитомегаловирусной и др.), развитие которых возможно лишь в условиях иммунодефицита. Нарушения экологии, ускорение ритма жизни, рост стрессовых ситуаций и ятрогенных вмешательств в современных условиях неизбежно приводят к увеличению частоты иммунодефицитных состояний. Классической моделью физиологической иммуносупрессии является беременность. Поэтому сочетание инфекции и беремен-

ности представляется особонаблагприятным. Легкая или даже бессимптомная инфекция у беременной может привести к тяжелым поражениям плода, вплоть до его гибели.

Острые и хронические инфекции играют важную роль в развитии осложнений беременности (самопроизвольные выкидыши, неразвивающаяся беременность, пороки развития плода, преждевременные роды, аномалии прикрепления и предлежания плаценты, плацентарная недостаточность, синдром задержки развития плода и его гипоксия, внутриутробная инфекция и др.) и родов (несвоевременное излитие околоплодных вод, слабость родовой деятельности, острая гипоксия плода, аномалии отделения послеродовых вод, гипотония матки, кровотечения и др.). Современной медицинской науке известно до 2500 различных инфекций. Теоретически в период беременности и до ее наступления женщина может заболеть любой из них и каждая инфекция может оказать негативное воздействие на рост и развитие эмбриона и плода. Спектр возбудителей перинатальных инфекций обширен. К безусловным возбудителям относят вирусы краснухи, цитомегалии, простого герпеса, Коксаки, гепатита В, аденовирус, вирус иммунодефицита человека (ВИЧ) и бактерии – листерии, трепонемы, микобактерии туберкулеза (редко), хламидии. К осложнениям у беременных могут привести и инфекционные заболевания, вызванные некоторыми видами условно–патогенной микрофлоры (стрепто– и стафилококками, *E. coli*, клебсиеллой, уреа– и микоплазмами и др.), простейшими (токсоплазмой, плазмодиями – возбудителями малярии), а также грибами рода *Candida*. Причем известна акушерская аксиома: нет параллелизма между тяжестью инфекционного процесса у матери и у плода. Легкая, мало– или даже бессимптомная инфекция у беременной может привести к тяжелым поражениям плода, вплоть до его инвалидизации или даже гибели. Этот феномен в значительной степени обусловлен тропизмом возбудителей (особенно вирусных) к определенным эмбриональным тканям, а также тем, что клетки плода с их высочайшим уровнем метаболизма и энергетики являются идеальной средой для размножения (репликации) микробов. Именно этим и объясняется большое сходство эмбрио– и фетопатий, вызванных различными инфекционными агентами.

Все вышесказанное определяет важное значение алгоритма обследования беременных с высоким инфекционным риском, который включает:

- I. Тщательный сбор анамнеза и выявление пациенток группы риска по развитию инфекции. Прежде всего выясняют возраст беременной и супруга (партнера), условия их труда и быта, особенности питания, наличие профессиональных вредностей и вредных

привычек (курение, алкоголизм, наркомания, избыточное потребление кофе и др.), генетическую предрасположенность к заболеваниям, данные соматического, аллергологического, акушерско-гинекологического анамнеза. Особое внимание уделяют наличию хронических воспалительных заболеваний гениталий (часто рецидивирующие кольпиты, эктопии шейки матки, хронический эндометрит и сальпингоофорит и др.), дисфункции яичников, длительной внутриматочной контрацепции, бесплодия и т.д. Важное значение имеют и хронические воспалительные процессы в органах мочевыделительной, дыхательной, пищеварительной систем, другие экстрагенитальные заболевания. Необходимы данные о течении предыдущих беременностей (самопроизвольные выкидыши, неразвивающаяся беременность, пороки развития и антенатальная гибель плода, плацентарная недостаточность, хроническая гипоксия и/или задержка внутриутробного развития плода, преждевременные роды, внутриутробная инфекция, аномалии прикрепления плаценты и др.) и родов (несвоевременное излитие околоплодных вод, аномалии родовой деятельности и отделения последа, выраженный травматизм мягких тканей родовых путей и пр.). Обращают внимание и на заболевания новорожденного (везикулез, конъюнктивит, пневмония, синдром дыхательных расстройств, воспалительные заболевания головного мозга, гипотрофия, тимо- и гепатоспленомегалия, сепсис и др.), наличие в семье детей-инвалидов с рождения, с детским церебральным параличом (ДЦП) или другими заболеваниями центральной нервной системы (ЦНС) различной степени тяжести, с отставанием в развитии.

II. Клинико-лабораторное обследование беременных с высоким инфекционным риском. Оно включает стандартные, специфические и дополнительные методы исследования. Предварительно выявляют жалобы беременной, проводят общий и гинекологический осмотры. К стандартным методам исследования относятся- определение группы крови, резус-фактора и титра антител к нему, серологические пробы на RW, ВИЧ, HBs- и HCV-антигены, клинические анализы крови и мочи, биохимические и реологические исследования крови беременной, микроскопия мазка влагалища. У всех беременных регулярно определяют вес, его прибавку, высоту стояния дна матки, окружность живота, измеряют пульс, артериальное давление. После 18-20 недель гестации обязательно выясняют данные о шевелении плода. При неосложненной беременности до 28-й недели осмотры проводят 1 раз в месяц, с 28-й по 36-ю - 1 раз в 2 недели, а после 36-й недели - каждую неделю. При наличии вирусной и/или бактериальной инфекции наблюдения за беременной осуществляют чаще (как правило, по показаниям). Весьма информативным является анализ показателей гемостаза. Так, например, при плацентарной недостаточности, которая встречается у беременных с инфекцией примерно в 60% случаев, характерными являются тромбоцитопения, гиперфибриногенемия, увеличение агрегации тромбоцитов и эритроцитов, а также повышение структурной вязкости крови с развитием хронической формы ДВС-синдрома. Необходимо также исследовать кровь беременной на титр антител к фосфолипидам, так как в данной группе пациенток именно антифосфолипидный синдром может быть непосредственной причиной самопроизвольных выкидышей и привычного невынашивания. Назначают УЗ-исследование, в том числе плацентометрию и биометрию эмбриона и плода (в конце I триместра, во II триместре - при сроках гестации 16 и 22 недели и в III триместре - при 33 и 36-38 неделях беременности). Ультразвуковыми признаками внутриутробной инфекции (ВУИ) во II триместре гестации являются структурные дефекты плода (петрификаты в легких и паренхиматозных органах, перивентрикулярный кальциноз и др.); синдром "инфекции околоплодных вод" (многоводие, утолщение оболочек и др.); плацентарная недостаточность (плацентит, кальциноз, инфаркты плаценты, другие воспалительные и деструктивные изменения). При необходимости УЗИ беременным проводят чаще. С 19-20 недели гестации методом УЗ-доплерометрии определяют параметры кровотока в системе мать-плацента-плод. Данное исследование при нормативных показателях фето-

и маточно–плацентарного кровотока повторяют каждые 3–4 недели, в случаях нарушения гемодинамики – в процессе сразу послеродового. С 32–33 недели беременности для оценки функционального состояния внутриутробного “пациента” назначают наружную кардиотокографию (КТГ) плода, определяют его биофизический профиль. КТГ обязательно повторяют перед родами. При наличии патологических значений кардиотокографии (показатель состояния плода (ПСП), вычисляемый по формуле, предложенной В.Н. Демидовым и соавт. [1977], – более 1.0), данный метод исследования повторяют в динамике и после курса терапии хронической гипоксии плода. У беременных с высоким инфекционным риском обязательным является специфическое обследование на наличие бактериальной и/или вирусной инфекции. Для выявления первой необходим микробиологический анализ посева отделяемого из цервикального канала и заднего свода влагалища. При воспалительных заболеваниях органов мочевыделительной, дыхательной, пищеварительной систем проводят бактериологическое исследование биологических жидкостей (мочи, мокроты, крови, слюны, кала). Для диагностики вирусной инфекции применяются следующие методы:

**1. Вирусологический метод.** Материалом для заражения культуры тканей могут служить кровь, цервикальное отделяемое, слюна, моча, амниотическая жидкость (при трансабдоминальном амниоцентезе). Наиболее сложным для интерпретации объектом исследования является моча, так как вирусурия часто наблюдается при бессимптомном течении заболевания. Достоверным признаком вирусной инфекции служит виремия, поэтому идентификация вирусов в крови является основным вирусологическим методом. Известны следующие его варианты: а) традиционное выявление способом культивирования считается достоверным и чувствительным методом диагностики. Но метод требует строгого соблюдения временных рамок доставки материала, занимает довольно много времени (до 2 месяцев), дорогостоящ и потому практического значения сегодня не имеет; б) “проба на оболочку” – экспресс–метод культивирования вируса с определением ранних вирусных антигенов с помощью моноклональных антител. Время выполнения анализа 24–48 часов, чувствительность – 85%; в) сенсibilизирование с предварительной обработкой культур тканей для увеличения чувствительности выделения вирусов.

**2. Цитологический метод.** Простой и доступный, его чувствительность равна примерно 50%. Возможен цитоскопический анализ осадков слюны и мочи, молока и других секретов после окраски по Папаниколау. Соскобы берутся у беременных со слизистой влагалища и канала шейки матки. Недостатками метода являются необходимость инвазивной процедуры, предварительного установления участка поражения органа, что не всегда возможно, в частности, при диссеминированном процессе.

**3. Сероиммунологический метод.** Из всех его вариантов для обнаружения специфических антител (проявления иммунного ответа) чаще всего применяется метод иммуноферментного анализа (ИФА). Его чувствительность – 99%, специфичность – 95%. В период беременности обязательным является сероиммунологическое обследование инфицированных женщин не реже 1 раза в 1,5–2 месяца для своевременного выявления IgM–антител или нарастания концентрации суммарных противочитомегаловирусных антител (диагностически значимо 4–кратное повышение титров IgG в парных сыворотках). Обнаружение IgM–антител и увеличение титров суммарных антител у беременной являются показанием к обследованию крови плода с помощью ИФА, для чего проводят операцию кордоцентеза в сроки от 22 до 32 недель гестации. Серодиагностика дает ретроспективную информацию о наличии вирусов. Из других сероиммунологических методов важное значение имеет метод прямого выявления вирусных антигенов, который является альтернативой обнаружения вируса в биологических жидкостях. При этом чаще всего используют иммунофлюоресцентный метод (чувствительность 88%).

Чтобы избежать гипердиагностики, вирусная инфекция должна быть верифицирована минимум 2-мя методами.

**4. Метод определения вирусного генома.** Отличается высокой точностью и чувствительностью. Его разновидностью является метод полимеразной цепной реакции (ПЦР). Метод дает возможность качественного и количественного анализа ДНК вируса в биологических жидкостях и тканях. Достоинствами метода являются высокая специфичность (100%), чувствительность (90–97%), быстрота исследования (несколько часов), возможность определения концентрации вируса и активности инфекции, использования при скрининге сравнительно большого числа образцов. Метод позволяет выявить вирусы в любой клетке, если в ней есть хотя бы одна молекула вирусной ДНК, т.е. хотя бы один вирус. Концентрация ДНК вируса служит надежным прогностическим и диагностическим маркером развития явной вирусной инфекции. С учетом возможной гипердиагностики вирусная инфекция должна быть верифицирована не менее чем двумя методами. Наиболее достоверная информация о наличии ВУИ и состоянии внутриутробного “пациента” при сроках беременности 16–18 до 32 недель может быть получена в высококвалифицированных акушерских стационарах при бактерио- и/или вирусологических исследованиях околоплодных вод (полученных при трансабдоминальном амниоцентезе) и фетальной крови (при кордоцентезе). В околоплодных водах определяют также уровень альфа-фетопротеина (АФП) (отклонения от его нормативных показателей со срока 17–18 недель гестации указывают на высокий риск перинатальной патологии), биохимические параметры (рН, рО<sub>2</sub>, рСО<sub>2</sub>, продукты свободно-радикальных реакций, уровни белка, глюкозы, лактата, креатинина, мочевины, электролитов, ферментов и др.). Что касается фетальной крови, то в зависимости от полученного при кордоцентезе количества возможно также проведение ее клинического и биохимического анализов для диагностики анемии, гипоксии, гемолитической болезни, исследование кариотипа плода для выявления хромосомных аномалий.

При выявлении вирусной (герпетической, цитомегаловирусной, Коксаки, энтеро- и др.) инфекции обязательным является исследование параметров клеточного и гуморального иммунитета, интерферонового статуса. Известно, что у пациенток с вирусной инфекцией имеет место иммунодефицитное состояние, которое сопровождается нарушениями в клеточном звене иммунитета, с угнетением функциональной активности иммунокомпетентных клеток и клеток моноцитомакрофагального ряда, а также нарушением регуляторных взаимоотношений в иммунной системе. Так, при герпетической инфекции характерным является снижение абсолютного содержания Т-лимфоцитов (СД3 +), по-видимому, за счет значительного снижения Т-хелперов (СД4 +) и увеличения содержания В-лимфоцитов. К дополнительным методам исследования у беременных с высоким инфекционным риском относятся следующие. При подозрении на порок развития эмбриона или плода возможно проведение биопсии трофобласта и хориона (при сроках от 5–6 до 9–11 недель гестации) с последующим анализом кариотипа. К недостаткам метода относятся частота самопроизвольных выкидышей 1–3%; неинформативность при дефектах нервной трубки плода до 16 недель беременности; возможность развития аномалий пальцев у плода при проведении биопсии хориона до 9 недель гестации. Беременным с высоким инфекционным риском показано проведение медико-генетического консультирования.

Перспективным для прогнозирования и диагностики ВУИ представляется определение уровней противовоспалительных цитокинов. Повышение содержания интерлейкина-6 в слизи цервикального канала во II и III триместрах гестации у пациенток со смешанной вирусной инфекцией служит маркером латентно протекающей ВУИ у плода. В то же время снижение уровня интерлейкина-6 в слизи и клетках цервикального канала ниже 250 нг/мл, отсутствие в сыворотке исследуемой крови противовоспалительных цитокинов является диагностическим тестом, дающим информацию об эффективности проводимой терапии. Заключительный диагноз ставится после морфологического исследования

последа и клинико–лабораторного обследования новорожденного. Таким образом, риск перинатальной патологии у беременных с наличием вирусной и/или бактериальной инфекций оценивают на основании данных анамнеза, физикального и лабораторных исследований. Раннее обращение беременных группы высокого инфекционного риска в современные акушерские центры, соблюдение алгоритма обследования позволяют своевременно выявлять инфекционные заболевания, прогнозировать осложнения у матери и плода, проводить профилактические или лечебные меры, способствующие реальному снижению уровней материнской, перинатальной и детской заболеваемости и смертности.

#### **ЛИТЕРАТУРА**

1. Акарачкова Е.С. Магний и его роль в жизни и здоровье человека. Справочник поликлинического врача.- 2009.-№5.-с.6.
2. Большая медицинская энциклопедия в 30 т. М; Т13.
3. Ванина Л.В. Беременность и сердечно-сосудистая патология. М: Медицина.- 1991.
4. Верткин А.Л., Ткачева О.Н., Мурашко Л.Е. Обмен магния и терапия магнеротом при гестозе. Обзоры клинической кардиологии.- 2005.-№2.-с.13—19.
5. Городецкий В.В., Талибов О.Б. Препараты магния в медицинской практике. М: Медпрактика-М.- 2006.
6. Громова О.А. Магний и пиридоксин. Обучающие программы Юнеско. М.- 2006.
7. Долгушина Н.В., Макацария А.Д. Вирусные инфекции у беременных. Руководство для врачей. М: Триада-Х.- 2004.
8. Клиническая оценка лабораторных анализов у женщин. Учебное пособие. Под ред. А.М. Попковой, Л.Н. Нечаевой, М.И. Ковалева, С.А. Попкова. М: ВЕДИ.- 2005.
9. Кудрин А.В., Громова О.А. Микроэлементы в неврологии. М: ГЭОТАР-Медиа 2006.
10. Макацария А.Д., Юдаева Л.С. Ведение беременности и родов у больных с мезенхимальными дисплазиями.- М: Триада.- 2005.
11. Никонов А.П. Генитальный герпес и беременность. ИППП.- 1995.-№3.-с.12—15.
12. Общая врачебная практика:диагностическое значение лабораторных исследований. Под ред. С.С. Вялова, Т.А. Васиной. М.- 2006.
13. Сидельникова В.М., Кирющенко П.А. Гемостаз и беременность. М: Триада-Х.- 2004.
14. Сидельникова В.М., Шмаков Р.Г. Механизмы адаптации и дизадаптации гемостаза при беременности.- М: Триада Х.- 2004.
15. Стойко Ю.М., Замятина А.В. Патогенетические аспекты консервативной терапии хронической венозной недостаточности у беременных. Consilium Medicum.- 2007.-№9.-с.44—46.
16. Степура О.Б., Мельник О.О., Шехтер А.Б. Результаты применения магниевой соли оротовой кислоты «Магнерот» при лечении больных с идиопатическим пролапсом митрального клапана// Росс. мед. вести.- 1999.-№4.-с.64—69.
17. Сухих Г. Т., Ванько Л.В., Кулаков В.И. Иммуитет и генитальный герпес. Н. Новгород—М.- 1997.
18. Шапошник О.Д., Рыбалова Л.Ф. Анемия у беременных. Учебно-методическое пособие для врачей-слушателей.- Челябинск.- 2002.
19. Шиффман Ф.Дж. Патофизиология крови. Пер. с англ. М: БИНОМ.- 2009.
20. Шмагель К.В., Черешнев В.А. Иммуитет беременной женщины. М: Медицинская книга— Н. Новгород: НГМА.- 2003.
21. Bruggeman C. CMV is involved in vascular pathology// Am. Heart. J.- 1999.-v.138.-p.473—475.
22. Carrier J.M. Influenza and the pregnann women// Arch. Pediatr.- 2000.-v.7:Suppl3.-p.489—491.
23. Duley L. Magnesium sulphate in eclampsia// Lancet.- 1998.-v.352.-p.67—68.
24. Lee H., Gregor C.D., Rees G.B. et al. Cytotoxic activity and phenotipic analysis of NK-cells in early normal human pregnancy// J. Reprod.Immunol.- 1991.-v.20.-p.73.

25. Levi-Schaffer F., Shani J., Politi Y. et al. Inhibition of proliferation of psoriasis and healthy fibroblasts in cell culture by selected sea salts// *Pharmacol.*- 1996.-v.52.-p.5.
26. Qi Q., Li W., Wang Z. Magnesium and calcium concentration of peripheral serum and mononuclear cells in patients with pregnancy induced hypertension// *Zhonghua. Fu. Chan. KeZaZhi.*- 1997.-v.32.-p.15—18.

**УДК 616.935-022.7**