

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ УКРАИНЫ
ОДЕССКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ

На правах рукописи

Боровик Алена Петровна

УДК: 616.916.1:579.882/.887:578.74:618.33

ВОЗБУДИТЕЛИ ИНФЕКЦИЙ ГРУППЫ TORCH И ИХ
АССОЦИАЦИИ ПРИ РЕПРОДУКТИВНЫХ ПОТЕРЯХ

03.00.07 - микробиология

Диссертация на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:

Протченко Павел Захарович,
доктор медицинских наук,
профессор

Одесса - 2007

СОДЕРЖАНИЕ

СПИСОК УСЛОВНЫХ СОКРАЩЕНИЙ	5
ВСТУПЛЕНИЕ	7
РАЗДЕЛ 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	13
РАЗДЕЛ 2. ПРОГРАММА, МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЙ.....	31
2.1. Лабораторные методы исследования материала и используемая аппа- ратура	32
2.1.1 Серологические исследования	32
2.1.2 Молекулярно-генетические исследования.....	34
2.1.3. Статистически методы обработки данных.....	35
РАЗДЕЛ 3. ИССЛЕДОВАНИЕ УРОВНЯ СЕРОПОЗИТИВНОСТИ К ВОЗБУДИТЕЛЯМ ИНФЕКЦИЙ TORCH ГРУППЫ У ТЕРАПЕВТИЧЕСКИХ ПАЦИЕНТОВ	36
3.1. Серопозитивность к возбудителям инфекций группы TORCH у те- рапевтических больных	36
3.1.1. Распространенность инфекций группы TORCH у больных тера- певтического профиля и ее сезонные колебания	36
3.1.2. Уровень распространенности ассоциаций инфекций TORCH группы у больных терапевтического профиля.	43
3.1.3. Распространенность инфекций TORCH группы среди женщин ре- продуктивного возраста	45
РАЗДЕЛ 4. ИССЛЕДОВАНИЕ СЕРОПОЗИТИВНОСТИ К ВОЗБУДИТЕЛЯМ ИНФЕКЦИЙ ГРУППЫ TORCH СРЕДИ ЖЕНЩИН С ПАТОЛОГИЧЕСКИМ ТЕЧЕНИЕМ БЕРЕМЕННОСТИ И РЕПРОДУКТИВНЫМИ ПОТЕРЯМИ	48
4.1. Характеристика обследованных групп женщин и серопозитивность к антигенам возбудителей TORCH группы	48

4.1.1. Серопозитивность к антигенам вирусов	50
4.1.2. Серопозитивность к бактериальным и токсоплазменным антигенам	52
4.2. Частота ассоциаций возбудителей TORCH группы у обследованных женщин	54
4.3. Анализ взаимосвязи между серопозитивностью к возбудителям TORCH группы и характером патологии беременности	59
4.3.1. Анализ роли различных возбудителей TORCH группы в развитии анемии беременных	61
4.3.2. Анализ роли воспалительных заболеваний в патологии беременности	63
4.3.3. Анализ исходов беременности	64
4.3.4. Исследование серопозитивности к инфекциям группы TORCH у женщин с репродуктивными потерями на ранних сроках	69
4.4. Изучение инфицированности парвовирусом В19 женщин с патологией беременности и репродуктивными потерями	72
4.4.1. Анализ серопозитивности к парвовирусу В19 женщин с патологией беременности и репродуктивными потерями	72
4.4.2. Результаты определения ДНК парвовируса В19 в тканях погибших детей/плодов	78
РАЗДЕЛ 5. ИССЛЕДОВАНИЕ ПАТОЛОГОАНАТОМИЧЕСКОГО МАТЕРИАЛА ПЛОДОВ И ПОГИБШИХ ДЕТЕЙ	81
5.1. Выявление антигенов и антител к возбудителям инфекций TORCH группы в крови и в патологоанатомическом материале плодов и погибших детей	81
5.1.1. Инфекции группы TORCH при пневмопатиях	87
5.1.2. Инфекции группы TORCH при задержках внутриутробного развития плода	89
5.2. Выявление антигенов и ДНК возбудителей TORCH группы в пла-	

центе	92
5.2.1. Характеристика обследованного материала	93
5.2.2. Результаты серологического исследования женщин и детей	95
5.3 Обоснование схемы диагностики возбудителей инфекций группы TORCH в патологоанатомическом материале	103
5.3.1. Характеристика патологоанатомического материала	103
5.3.2. Диагностическая значимость параллельного выявления антител к возбудителям группы TORCH у женщин и детей	105
5.3.3. Результаты выявления антигенов возбудителей группы TORCH в патологоанатомическом материале	107
5.3.4. Практические рекомендации по исследованию патологоанатомического материала на наличие возбудителей TORCH группы	113
РАЗДЕЛ 6. АНАЛИЗ И ОБОБЩЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ	
ИССЛЕДОВАНИЯ	118
ВЫВОДЫ	128
СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ	131

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

CMV	– цитомегаловирусная инфекция, цитомегаловирус
HSV 1/2	- вирус простого герпеса 1 и 2 типов
Rub	- краснуха, вирус краснухи
PB19	- парвовирус В19
Chl	- хламидии
Myc	- микоплазмы
Ur	- уреаплазмы
Toxo	- токсоплазмы
HB	- гепатит В
IgA	- иммуноглобулины класса А
IgM	- иммуноглобулины класса М
IgG	– иммуноглобулины класса G
АГ	- антигены
АТ	– антитела
АМП	– аборт по медицинским показаниям
ВПР / МВПР	– врожденные пороки развития / множественные врожденные пороки развития плода
ВУИП	– внутриутробная инфекция плода
ЗВУР	– задержка внутриутробного развития плода
ДС	– детская смертность
МР	– мертворождение
ПСПА	– поздний самопроизвольный аборт
РДС	– ранняя детская смертность
РДС-Н	– ранняя детская смертность недоношенного
РП	– репродуктивные потери
ПРП	– поздние репродуктивные потери
РРП	– ранние репродуктивные потери
РПИФ	– реакция прямой иммунофлюоресценции

ПОВ	– патология околоплодных вод
ДНК	– дезоксирибонуклеиновая кислота
ЖКТ	– желудочно-кишечный тракт
ИФА	– иммуноферментный анализ
ОРВИ	– острая респираторно-вирусная инфекция
ПЦР	– полимеразная цепная реакция
СПСА	– самопроизвольный аборт
ССС	– сердечно-сосудистая система
УПБ	– угроза прерывания беременности
ФПК	– фетоплацентарный комплекс
ХФРН/ВУГП	– хроническая фетоплацентарная недостаточность / внутри- утробная гипоксия плода
ЦНС	– центральная нервная система
ЛТР	- пул из кусочков легких и трахеи
ППС	- пул из кусочков печени, почек и селезенки
ПЛ	- плацента
СОС	- сосуды

ВСТУПЛЕНИЕ

Актуальность темы. Сложная демографическая ситуация в стране – превышение показателей смертности над рождаемостью, а также низкий уровень показателей здоровья новорожденных [1,2] определяют борьбу с перинатальными потерями как одну из наиболее важных медико-социальных проблем. Среди факторов, определяющих внутриутробную патологию и смертность новорожденных, видное место занимают инфекционные заболевания плода. Несмотря на существенные достижения в вопросах диагностики, профилактики и лечения внутриутробных инфекций плода частота этой патологии остается высокой, по данным разных авторов колеблется от 6 до 53 %, достигая 70 % среди недоношенных детей [3-5].

В структуре перинатальной смертности внутриутробное инфицирование плода, по данным разных авторов, может достигать 65,6 %, а среди причин ВУИ существенное место занимают инфекционные заболевания из так называемой группы TORCH [5-8]. Они являются причиной перинатальной смертности в 12,8 – 40 % наблюдений [9, 10]. Вирусные инфекции диагностируются при этом в 23,8 % случаев, токсоплазмоз в 12,59 %, а хламидиоз и микоплазмоз в 0,66 % случаев [1, 3, 10 -12].

Внутриутробные инфекции плода неразрывно связаны с наличием инфекционной патологии у матери [13-15]. Регистрируемый высокий уровень инфицированности женщин возбудителями из группы TORCH, в большинстве случаев при сочетании двух и более возбудителей, свидетельствует о важной роли этих инфекций при внутриутробном инфицировании. Причем как пики серопозитивности, так и частота острых форм, наблюдается у женщин 18 – 40 лет, т.е. именно в репродуктивном возрасте [16, 17].

Следует сказать, что результаты исследований по изучению распространенности, риску передачи инфекций TORCH группы от матери плоду во время беременности в большой степени зависят от региона, социально-

экономических условий жизни и других причин, и эти данные невозможно экстраполировать с одной популяции женщин на другую

В связи с этим актуальным является дальнейшее изучение роли возбудителей группы TORCH в перинатальной смертности, а также совершенствование методов и схем диагностики инфекционной патологии плода.

Связь работы с научными программами, планами, темами. Диссертационная работа является фрагментом плановой научной работы кафедры микробиологии, вирусологии и иммунологии Одесского государственного медицинского университета № 0102U006574 «Определение антигенов инфекций группы TORCH в патологоанатомическом материале и плаценте с целью подтверждения роли этих инфекций как этиологической причины репродуктивных потерь». Автор является исполнителем указанной темы.

Цели и задания исследования. Цель: изучить роль отдельных возбудителей TORCH группы (хламидий, микоплазм, токсоплазм, вирусов простого герпеса, краснухи, цитомегаловируса, парвовируса В19) и их ассоциаций при репродуктивных потерях и разработать оптимальную схему лабораторной диагностики этой патологии.

Для достижения цели были поставлены такие задания:

1. Изучить показатели инфицирования терапевтических больных возбудителями инфекций группы TORCH.
2. Изучить серопозитивность к возбудителям инфекций группы TORCH у женщин с патологическим течением беременности и репродуктивными потерями.
3. Установить роль парвовируса В19 при репродуктивных потерях.
4. Определить корреляционную зависимость между результатами исследований на инфекции TORCH группы у пары «мать – плод» в случае репродуктивных потерь
5. На основании полученных результатов разработать оптимальную схему лабораторной диагностики инфекций TORCH группы при репродуктивных потерях.

Объект исследования: инфицированность пациентов с разной патологией возбудителями TORCH группы и их роль в репродуктивных потерях.

Предмет исследования: возбудители инфекций группы TORCH (хламидии, микоплазмы, токсоплазмы, вирусы простого герпеса, краснухи, цитомегаловирус, парвовирус В19), их ассоциации, материал от пациентов с терапевтической и акушерко-гинекологической патологией, материал от погибших плодов и мертворожденных.

Методы исследования: серологические - определение иммуноферментным методом антител IgA, IgM и IgG классов к антигенам вирусов простого герпеса 1 и 2 типов, цитомегаловируса, краснухи, а также хламидий, микоплазм, уреоплазм, токсоплазм, определение антигенов HSV 1/2 и хламидий методом иммуноферментного анализа, а также антигенов HSV 1/2, CMV, хламидий, токсоплазм в реакции иммунофлюоресценции; молекулярно-генетические - выявление ДНК возбудителей методом ПЦР; статистические.

Научная новизна полученных результатов. Полученные данные комплексного обследования населения Одесского региона на серопозитивность одновременно к широкому спектру антигенов возбудителей группы TORCH выявили высокую частоту инфицированности возбудителями этой группы в популяции со значительным процентом острых форм и/или обострением хронических форм инфекции, которые имели тенденцию к сезонным колебаниям с подъемом в весенне-летний период. Наиболее часто регистрировались ассоциации из двух (46,2 %) и более (49,4 %) возбудителей.

Установлен достоверно более высокий уровень инфицированности всеми патогенами женщин с патологией беременности и, особенно, с репродуктивными потерями по сравнению с женщинами с физиологически протекающей беременностью и родами. Только в этих группах регистрировались острые формы всех инфекций, в 2 раза чаще выявлялись вирусно-бактериальные и вирусно-бактериально-протозойные ассоциации. В случаях только вирусных инфекций достоверно чаще выявлялись ассоциации из 3 и 4 вирусов; в 7 раз реже, чем в контрольной группе, регистрировалась инфицированность

только одним вирусом. У женщин с репродуктивными потерями большинство клинических признаков инфицирования плода регистрировалось приблизительно в 2 раза чаще, чем у женщин с патологией беременности без репродуктивных потерь, при ОРВИ в анамнезе у них в 53,3% выявляли IgM антитела к вирусным антигенам, а при хронических воспалительных заболеваниях в 25,0 % - к хламидиям и микоплазмам. При репродуктивных потерях на ранних сроках в 53,6 % случаях регистрировались острые формы различных инфекций, а в абортном материале в 82,4 % была выявлена ДНК возбудителей.

Проведенное впервые на территории Украины исследование инфицированности парвовирусом В19 женщин с патологией беременности и репродуктивными потерями показало, что эта инфекция играет значительную роль как при патологии беременности в Одесском регионе, так и при формировании репродуктивных потерь. При обследовании патологоанатомического материала от плодов/ детей ДНК парвовируса В19 была выявлена в 5,5 % случаев, причем в 79 % из них параллельно с выявлением IgM антител в крови матери регистрировалась ДНК парвовируса В19 в тканях плода, т.е. эта инфекция должна учитываться как одна из значимых причин гибели плода.

Показано, что в большинстве случаев (до 66,7 %) существует зависимость между результатами обследования матери и патологоанатомического материала от их погибших детей. В тех случаях, когда у матери были выявлены IgM антитела, у ребенка выявлялись либо антигены возбудителя, либо его ДНК, или также выявлялись IgM антитела к антигенам возбудителя. Разработана схема обследования на инфекции группы TORCH женщин, плода и маточно-плацентарного комплекса при репродуктивных потерях, на основании разработанной схемы составлено информационное письмо и нововведение.

Практическое значение полученных результатов. Сформулированы и рекомендованы к практическому применению критерии отбора пары «мать-плод» для комплексного лабораторного обследования на инфекции TORCH

группы с учетом анамнестических, клинических и лабораторных данных обследования. Предложена схема комплексного лабораторного обследования на инфекции TORCH группы пары «мать-плод» различными методами при репродуктивных потерях. Рекомендовано для проведения диагностики инфекции TORCH группы использовать патологоанатомический материал в виде пулов из кусочков органов плода – печени, почек, селезенки, трахеи, легких, мозга, а также плаценты. Нами были даны рекомендации по срокам и условиям хранения патологоанатомического материала для различных методов лабораторной диагностики.

Результаты диссертационной работы внедрены в учебный процесс на кафедрах микробиологии, вирусологии, иммунологии Винницкого национального медицинского университета им. Н.И.Пирогова, Львовского национального медицинского университета им. Данилы Галицкого, Буковинского государственного медицинского университета, Харьковского государственного медицинского университета.

Результаты исследований отображены в информационном письме

Личный вклад соискателя. Автором лично был осуществлен патентно-информационный поиск, определены цели и задачи исследования, методические подходы, в соответствии с которыми лично выполнены исследования. Проведено оформление полученных результатов в виде таблиц и рисунков, осуществлен их анализ, сформулированы выводы работы. Автором лично проведены исследования на наличие возбудителей группы TORCH или их специфических нуклеотидных последовательностей, а также антител к антигенам возбудителей в патологоанатомическом материале. Проведен сравнительный анализ выявления возбудителей в патологоанатомическом материале разными методами, рекомендован комплексный подход при диагностике возбудителей TORCH группы в патологоанатомическом материале. Все положения и выводы диссертации принадлежат автору. Автором написаны лично или в соавторстве с д. мед. н., профессором Протченко П.З., к. мед. н.

Кольцовой И.Г., к. мед. н. Писковацким П.М., к. мед. н. Грузевским А.А. все печатные работы, которые имеют отношение к теме диссертации.

Апробация результатов диссертации. Результаты исследований, приведенные в диссертационной работе были представлены на научной конференции “Розвиток санітарної мікробіології в Україні” (Черновцы, 17 мая 2002г.), IV Международной научно-практической конференции “Наука і освіта “2003” (Днепропетровск, 20-24 января 2003 г.), VII съезде СФУЛТ (Тернополь, 16-17 мая, 2003 г.), Всеукраинской научно-практической конференции “Медицина: проблеми теорії та практики” (Днепропетровск, 23 мая, 2003 г.), научно-практической конференции ”Актуальные вопросы дерматовенерологии и косметологии” (Одеса, 20 июня, 2003 г.), VII конгресс се патологов Украины (Ивано-Франковск, 22-24 октября, 2003 г.), научно-практической конференции „Актуальне проблеми дерматовенерологии” (Одесса, 22 октября, 2004 г.), научно-практической конференц „Сучасні епідеміології, мікробіології та гігієни” (Львов, 20 ноября, 2004 г.), XIV съезде Украинского общества микробиологов (Полтава, 18 мая, 2004 г.), научно-практической конференции “Актуальні проблеми морфологічної діагностики хвороб плода і дитини” (Черновцы, 16-19 октября, 2004 г.), VIII съезд СФУЛТ (Ивано-Франковск, 21-22 апреля, 2005 г.), научно-практической конференции „Інфекційні хвороби, туберкульоз та сучасний стан доквілля. Епідеміологія, діагностика, мікробіологія” (Львов, 10-12 мая, 2005 г.), научно-практической конференции „Вчені майбутнього” (Одесса, 15-16 октября, 2007 г.).

Публикации. По теме диссертации опубликовано 17 научных работ, из которых 4 статьи в изданиях, рекомендованных ВАК Украины, 12 в сборниках научных работ, материалах конференций и информационное письмо.

РАЗДЕЛ 1

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

Изучению роли инфекций TORCH-группы в акушерской и неонатологической патологии придается большое значение во всем мире. Но сведения об удельном весе инфекций этой группы в общем количестве репродуктивных потерь при инфекционной патологии плода немногочисленны и в большинстве случаев ограничены изучением роли отдельных возбудителей [46].

Термин «TORCH-комплекс» был введен в педиатрическую практику в 1971 году А.Л. Nahmeas и объединил в себе инфекционные заболевания вирусной, бактериальной и токсоплазменной природы, которые при всем разнообразии структурных и биологических характеристик возбудителей вызывают схожие клинические проявления у новорожденных.

TORCH-комплекс представлен следующими внутриутробными инфекциями: Т – токсоплазмоз; О (others) – другие инфекции, из которых абсолютно доказанными являются сифилис, хламидиоз, гепатиты, гонококковая и энтеровирусная инфекции, возможными считаются корь, эпидемический паротит, парвовирус В19, гипотетическими читаются грипп, папилломавирусная инфекция, лимфоцитарный хориоменингит; R – краснуха; С – цитомегаловирусная инфекция; Н – герпесвирусные инфекции [10, 47-49].

Многочисленные исследования свидетельствуют о широком распространении инфекций TORCH-комплекса среди взрослого и детского населения [8, 16, 47, 50-54]. Среди возбудителей наиболее значимые в формировании повреждений и других патологических состояний плода являются вирусы герпеса, краснухи, парвовирус В19, хламидии, микоплазмы и токсоплазмы.

Состояние детородной функции женщин на современном этапе осложняется такими негативными явлениями как, невынашивание беременности на всех этапах гестации, значительным увеличением числа патологически про-

текающих беременностей и родов, инфекционных осложнений послеродового периода.

На этом фоне возникла ситуация, когда снижение показателей перинатальной смертности сочетаются с ухудшением качества здоровья новорожденных, увеличением числа врожденных аномалий и инфекционной патологии [3, 14, 25]. При этом многие из возбудителей TORCH комплекса известны как прямые или косвенные факторы формирования плацентарной недостаточности, задержки внутриутробного развития (ЗВУР) и пороков плода, а также замершей беременности и самопроизвольных выкидышей [26-34].

Следует, однако, отметить, что результаты исследований по изучению распространенности, а также риску передачи инфекций TORCH группы во время беременности от матери плоду зависит от региона, социально-экономических условий жизни и других факторов, и эти данные невозможно экстраполировать с одной популяции женщин на другую [8, 35].

Опасной особенностью течения инфекций из TORCH группы у беременных является то, что они не манифестируются выраженными клиническими проявлениями, более того, клинические и морфологические признаки течения большинства инфекций этой группы не отличаются патогномоничностью, что затрудняет возможность этиологически обосновать клинический и патологоанатомический диагнозы [36-38].

Инфицирование эмбриона, особенно возбудителями инфекций группы TORCH в 10-15% случаев приводит к спонтанным абортam еще в первом триместре беременности [39]. Показано, что спонтанные аборты и замершая беременность у женщин с колонизацией *M.hominis*, *U.urealiticum*, *S.trachomatis* были зарегистрированы у 9,4 и 8,0%, 6,2 и 1,2% и 11,0 и 0,9% соответственно [32]. Согласно литературным данным мертворождение при хламидиозе составляет 14 %, а перинатальная смертность – 36,1% [33]. Повышенные уровни антител к *S.trachomatis* и парвовирусу B19 отмечались у 7 из 42 женщин с мертворождениями по сравнению с 1 на 42 женщины с нормально протекавшими беременностью и родами [40, 41].

Показано, что серопозитивность в отношении *T.gondii* женщин с самопроизвольными абортами, антенатальной гибелью плода, мертворождениями, преждевременными родами, задержкой внутриутробного развития (ЗВУР), рождением детей с аномалиями превышает таковую у женщин безотягощенного акушерского анамнеза, а IgM-антитела к токсоплазмам регистрируются у 11,1% женщин [34].

При обследовании женщин с невынашиванием беременности "неясного генеза" герпесвирусная инфекция выявляется у 3/4. Ранние и поздние выкидыши, замершая беременность регистрируются у 29,4% беременных, серопозитивных к HSV-2 [42, 43].

В группах женщин с CMV-IgM регистрируются достоверно более высокое количество аборт, врожденных пороков, мертворождений, внутриутробной гибели плода, ЗВУР, преждевременных родов, в плацентах чаще встречаются аномальные гистологические находки [44].

В исследованиях [1, 11] подтвержден высокий удельный вес ВУИ среди причин смертности новорожденных и недоношенных детей. От инфекционной патологии погибло 27,6 % детей (79 % составляла ВУИ). Вирусные инфекции составили 23,79 %, в частности, герпетическая (13,9 %), цитомегаловирусная (2,61 %), ДНК-вирусные недифференцированные (7,28 %). Частой причиной был токсоплазмоз – 12,59 %, а хламидиоз и микоплазмоз – лишь в пределах 0,66 %.

Высокая частота ВУИ плода наблюдается у женщин, которые забеременели сразу после инфицированных самопроизвольных аборт и преждевременных родов.

Данные, полученные в Одесском научно-исследовательском институте вирусологии и эпидемиологии, демонстрируют широкое распространение инфекций TORCH группы среди женщин репродуктивного возраста, беременных и новорожденных, особенно с патологией ЦНС и ВДП, Юго-восточного региона Украины [45]. Так уровень позитивных результатов к цитомегаловирусу составил 91,3 %, токсоплазмам - 68,3 %, вирусу краснухи -

59,1 %, хламидиям - 41,3%, а лабораторно подтвержденные этиологические диагнозы были установлены в 31,7 %, 28,5 %, 18,8 % и 31,4 % случаев соответственно. В 70 % случаев эти заболевания протекали в виде микст-инфекций и лишь в 8-10 % регистрировались моноинфекции.

Среди 501 женщины с патологическим течением беременности, острый токсоплазмоз (обострение хронического) был выявлен у 145 женщин (38,5 % от числа обследованных), в том числе в виде моноинфекции - в 15,3 %. Хламидийная инфекция выявлена у 161 женщины (43,2 %), в виде моноинфекции - в 21,0 %. Острые формы цитомегаловирусной, герпетической и краснушной инфекций регистрировались в 25,3 %, 11,2 % и 14,5 % случаев, а в виде моноинфекции они диагностировались в 10,9 %, 3,3 % и 4,3 %.

Важно отметить, что для вирусных инфекций характерным является то, что до 50% беременностей теряется на ранних этапах, причем эти репродуктивные потери обычно не регистрируются и этиологический фактор остается невыясненным.

Следует также учесть, что женщины с инфекционными причинами репродуктивных потерь на всех этапах чаще всего не проходят полного лабораторного обследования, исследование патологоанатомического материала также не проводится, возбудитель инфекции или ассоциация возбудителей, как причина этих потерь, не выявляются.

Учитывая сказанное, установление этиологических факторов перинатальных потерь может стать основой для разработки и использования рационального ведения последующих беременностей и при необходимости оптимальных схем лечения с целью снижения перинатальных потерь в результате внутриутробного инфицирования плода.

Одним из перспективных направлений выявления этиологии репродуктивных потерь может быть диагностика инфекций группы TORCH в аутопсийном материале.

Герпетическая инфекция. Герпетическая инфекция, наряду с цитомегаловирусной, являются одними из главных повреждающих факторов плода и

новорожденного, вызывают увеличение самопроизвольных абортов, преждевременных родов, рождения детей с патологией ЦНС и внутренних органов.

По данным ВОЗ, частота выделения герпес - вирусов составляет - 0,5 % у здоровых женщин, 6,9 % - получавших противовирусное лечение и около 1 % - у беременных. В США специфические антитела к HSV-2 выявляются в среднем у 20-30 % беременных, т.е. у каждой четвертой женщины. Следует отметить, что за последние 20-30 лет частота генитального, а соответственно и неонатального герпеса выросла приблизительно в 20 раз, а HSV является основным этиологическим фактором тяжелых энцефалитов у детей первых лет жизни [55]. По данным [42], при вирусологическом исследовании соскобов из цервикального канала беременных герпетическая инфекция была выявлена у 35,7% женщин, а при целенаправленном обследовании женщин с невынашиванием неясного генеза она возрастала до 47-67 %. Характерной особенностью герпетической инфекции является частота микст-инфекций, так, у женщин с угрозой невынашивания частота выявления антител к HSV - 2 составляла 38,5 %, а в сочетании с микоплазменной и хламидийной инфекциями возрастала до 67,9 %. Неблагоприятные исходы для плода в этой группе составляли 37,1 %.

Неспецифические герпетические поражения внутренних половых органов проявляются эндоцервицитом, эрозией шейки матки, вагинитом. Описаны наблюдения восходящего герпетического эндометрита у женщин. Атипичная и бессимптомная формы наиболее опасны, так как активное выделение вируса не сопровождается клиническими проявлениями болезни, побуждающими обращаться к врачу. Исследования показали, что только 24 % беременных женщин в возрасте 30-32 лет с подтвержденным обнаружением антигенов вируса простого герпеса в слизистой влагалища и цервикального канала имеют типичные герпетические высыпания, у 40 % женщин выявляются субклинические проявления генитального герпеса и у 36 % женщин герпетическая инфекция протекает бессимптомно. Особенно характерно бессимптомное течение инфекции в тех случаях, когда этиологическим фактором

является HSV-2. Так, при развитии неонатального герпеса клинические симптомы герпетической инфекции имели место в 41 % случаев инфицирования HSV-1 и лишь в 11 % инфицирования HSV-2 [56,57].

При обследовании женщин с невынашиванием беременности "неясного генеза" герпесвирусные инфекции регистрируются у 3 из 4. Среди женщин с отягощенным акушерско-гинекологическим анамнезом 87,5 % серопозитивных к HSV 2 [43]. Преждевременные роды у них регистрируются в 3 раза чаще, частота угрозы прерывания беременности - в 5, а многоводие - 10 раз чаще, чем в группе серонегативных женщин. Ранние и поздние выкидыши, замершая беременность регистрируется у 29,4 % беременных серопозитивных к HSV 2 [42]. Среди осложнения родового акта выявлен высокий процент несвоевременного излития околоплодных вод [58-61].

В своем исследовании [62] показали, что при нахождении IgM антител к HSV 1 у 7 женщин (9,6 %) исходы беременностей были следующими: 3 выкидыша, 1 мертворождение и в 3 случаях - рождение детей с аномалиями. Смертность от нелеченной HSV-инфекции у новорожденных достигает 70 % [63].

Заражению и развитию герпес-вирусной инфекции у новорожденных способствует гормональная иммуносупрессивная терапия, проводимая в связи с невынашиванием беременности (гиперандрогения и др.) и бесплодием. Атипичное течение генитальной герпес-вирусной инфекции и первичное заражение отмечаются у 78 % беременных, плацентарная недостаточность, гипоксия плода, затяжные роды у 25 % женщин, незрелость, гипотрофия плода, повреждения его кожи в 25 % случаев [64 - 67]. Внутриутробное заражение плода может происходить трансплацентарно гематогенным путем при наличии вирусемии у беременной женщины - из межворсинчатого пространства плаценты в сосудистую систему плода, с дальнейшей диссеминацией в его органах. Есть мнение, что вирусы могут проникать в организм плода и через неповрежденную плаценту и вызывать в ней патологические изменения. Риск внутриутробного заражения плода при первичной инфекции у матери

составляет приблизительно 50 %, а при реактивации инфекции – 5%. При инфицировании плода на ранних сроках антенатального развития беременность, как правило, заканчивается самопроизвольным выкидышем, либо формированием тяжелых пороков развития. У выкидышей отмечаются отставание в массе тела, микроцефалия, интракраниальные кальцификаты, пороки развития сердца — общий артериальный ствол. В последе обычно диагностируются массивные воспалительные изменения: некротизирующий амнионит оболочек и хориальной пластинки плаценты, париетальный и базальный децидуиты, васкулиты опорных ворсин, артерииты и флебит пупочных сосудов, фуникулит с интенсивной лейкоцитарной и плазмноклеточной инфильтрацией. Преобладает картина смешанного антенатального инфицирования, но с относительно небольшим объемом поражения ворсинчатого дерева. У детей, оставшихся в живых, находят симптомы задержки психомоторного развития, микроцефалию или гидроцефалию, внутричерепные кальцификаты, микрофтальмию, катаракту, хориоретинит, слепоту, а также отмечают судорожные состояния. В головном мозге нередко выявляются множественные кистозные образования. Внутриутробное инфицирование на поздних сроках беременности проявляется ранним (в 1-е сутки) развитием клинической картины неонатальной инфекции у детей, рожденных даже путем кесаревого сечения. Однако, внутриутробно заражаются лишь 5 % детей, в подавляющем большинстве случаев (70-85 %) инфицирование происходит при прохождении новорожденного по родовому каналу. При этом передача инфекции возможна как при наличии очагов повреждения в области шейки матки и вульвы, так и при бессимптомном выделении вируса. Возможно, и постнатальное инфицирование новорожденного при наличии активных герпетических проявлений у матери и медицинского персонала (5-10 %) [68, 69].

Цитомегаловирусная инфекция. Основным источником заражения детей CMV являются матери – носители вируса. Внутриутробное инфицирование плода может произойти на любых сроках антенатального развития при первичном заражении, либо чаще при реактивации хронической инфекции у бе-

ременных. Реактивация латентной цитомегаловирусной инфекции, или повышенная восприимчивость к ней у беременных объясняется физиологической иммуносупрессией. Трансплацентарному гематогенному заражению плода способствует недостаточная барьерная функция плаценты, длительная вирусемия и хронический характер инфекции. Плод может также заражаться проникающим из родовых путей вирусом через околоплодные воды (при нарушении барьерной функции плодных оболочек, либо через кровь пуповины при повреждениях плаценты), заглатывая или аспирируя инфицированные воды [70 - 74]. Входными воротами цитомегаловирусной инфекции могут быть также поврежденные внешние покровы плода [52, 53].

CMV инфицирует в США от 30000 до 40000 новорожденных ежегодно, более чем 9000 из этих детей останутся с неврологическими поражениями [76]. В группах женщин с IgM антителами к цитомегаловирусу, регистрируется достоверно больше самопроизвольных аборт, врожденных пороков развития, мертворождений, внутриутробной смерти плода, ЗВУР, преждевременных родов, в плацентах чаще встречаются аномальные гистологические находки [77]. В своих исследованиях [78] регистрировали острую CMV инфекцию с частотой 1 на 13 среди малышей, рожденных до 28 недели беременности и 3 на 70, рожденных между 28 и 34 неделями. По данным [79] ДНК CMV была обнаружена в 4 из 50 плацент с аномальными беременностями (31 - внутриутробная смерть плода, 19 детей с пороками развития), в то время как исследование 77 плацент женщин, беременность которых протекала физиологически, продемонстрировали негативный результат. Из 12 случаев установленной острой CMV инфекции, с присутствием ДНК CMV в плаценте, детская смертность регистрировалась в 7 случаях (включая 4 случая внутриутробной гибели плода) [79, 80].

На территории бывшего Советского Союза регистрируется значительный уровень серопозитивности (45-90 %, по данным различных авторов). Специфические IgM-антитела против CMV выявляются в среднем у 2,5 – 7 % беременных. В моче и крови CMV обнаруживается у 3-11 % беременных

женщин. У 3,5-20 % беременных женщин, не имеющих клинических признаков цитомегаловирусной инфекции, CMV выявляется в цервикальном канале. Имеются данные, что к моменту родов частота обнаружения CMV в цервикальном секрете достигает 28 %, а экскреция вируса увеличивается с 2 до 12 % [81 - 83]. Обнаруживается также нарастание процента положительных результатов от I к III триместру беременности как в отношении IgG, так и в отношении IgM-антител (81,4 и 2,7 % - в I триместре, 93 и 6,9 % - в II, 97 и 5,6 % - в III соответственно). У 26-39 % серопозитивных матерей CMV выделяется из грудного молока [54, 84].

Внутриутробное инфицирование представляет наибольшую опасность для плода. Степень риска определяется сроком антенатального инфицирования и иммунологическим статусом матери. Раннее инфицирование плода и эмбриона чревато самопроизвольным абортom и нарушениями органо- и гистогенеза, да и более позднее может приводить к невынашиванию плода, преждевременным родам, мертворождениям и различным аномалиям развития с высокой летальностью. Наиболее тяжелые поражения у плода и новорожденного возникают, как и при всех остальных внутриутробно - передающихся инфекциях, при первичном инфицировании женщины во время беременности. Чем выше процент серонегативной прослойки в популяции, тем выше риск первичного инфицирования. В западных странах около 50 % беременных чувствительны к заражению CMV и приблизительно 1-2 % этих женщин первично инфицируются. По данным [85], внутриутробное инфицирование плода, вызванное вирусом цитомегалии, регистрируется у 5% беременных. У 17% таких женщин инфицирование заканчивается мертворождением, еще 56% инфицированных детей рождается нежизнеспособными: из них у 2,8% диагностируется цирроз печени, у 6,3 – поражения центральной нервной системы, у 7,3 – атрезия желчных путей, у 6 – болезни легких, у 28% - генерализованная инфекция.

Количество детей с врожденной цитомегаловирусной инфекцией составляет от 0,2 до 3% от числа живых новорожденных, а вирус CMV при

скрининговом исследовании выявляется в слюне и моче у 1,7% новорожденных. Однако у женщин с отягощенным акушерским анамнезом регистрируются как более высокие показатели серопозитивности (до 94-100%-IgG-антитела, до 28,7-52,2 % - IgM- антитела), так и более высокий процент детей с врожденной цитомегаловирусной инфекцией – до 15% [32-34, 86]. У женщин с неблагоприятным исходом беременности IgM-антитела к CMV выявлялись в 19,2% случаев, а у их детей - в 24,2%. Считается, что чаще подвержены инфицированию плоды молодых первородящих, женщин с низкими уровнями дохода и женщин, имеющих сопутствующие заболевания, передающиеся половым путем.

Краснуха. Вирус краснухи обладает наиболее выраженным тератогенным эффектом и является одним из ведущих факторов в репродуктивные потери и ранней детской смертности (до 20-40%). В среднем у 26,9% детей отмечаются уродства и тяжелая инвалидизация. Объем поражения вирусом краснухи определяется сроком беременности на момент заражения. Вирусемия у беременной в первые 8 нед приводит к инфицированию плаценты и самопроизвольному выкидышу или мертворождению; при заражении в середине беременности чаще диагностируется рубеолярная фетопатия у недоношенных новорожденных; при заражении в III триместре краснуха протекает без врожденных пороков развития как хронический энцефалит и продуктивный лептоменингит у новорожденных [68].

При раннем заражении беременной женщины краснухой у новорожденных детей выявляется триада Грегга - катаракта, глухота и ВПР [87, 88]. Однако, чаще отмечается так называемый "расширенный синдром врожденной краснухи" - генерализованное поражение многих органов и систем, что проявляется в множественных или системных аномалиях развития. Наиболее часто (до 82%) развиваются поражения ЦНС (от васкулопатии, иногда с формированием кальцификатов, до энцефалитов). В 31,3% развиваются пневмонии. Реже диагностируются поражения других органов [89 - 91]. У каждого третьего ребенка отмечаются недостатки развития в виде различных

стигм дизэмбриогенеза (дисплазия тазобедренного сустава; недостатки развития желудочно-кишечного тракта, атрезии ануса, печеночных ходов, желчного пузыря), ВПР (открытый артериальный проток, стеноз легочной артерии или дефект межжелудочковой перегородки)[92, 93]. У детей, которые родились внешне здоровыми, на 3-7 годах жизни может развиваться так называемый "поздний синдром краснухи" - нарушение зрения, слуха, отставание в умственном развитии, сахарный диабет [92].

Парвовирусная В19 инфекция. В последние годы особенное внимание уделяется изучению роли парвовируса РВ19 в патологии беременности и его удельного веса в формировании репродуктивных потерь. Парвовирусную инфекцию связывают, в основном, с поздними самопроизвольными абортами и мертворождениями. Она влечет за собой развитие неиммунной водянки плода во втором триместре беременности, анемию беременных и внутриутробную анемию плода [94, 95], а также ее ассоциируют с плацентомегалией, петехиальной сыпью на коже новорожденных в результате тромбоцитопении, гепатомегалией, респираторной недостаточностью и смертью между 5 и 6 днем жизни новорожденных [24, 95, 96].

Серопозитивность в отношении парвовируса В 19, по данным разных авторов, составляет от 45 до 84,3 % [97 - 99]. Уровень сероконверсии у беременных женщин зависит от эпидемиологической обстановки, колеблясь от 1,0 - 2,5 % в межэпидемический период и до 13,5% - 16,5% в периоды эпидемического подъема заболеваемости [100, 101]. Кроме того, необходимо также учитывать факт наличия в семье детей раннего возраста и работу женщины в детских коллективах [101]. Уровень детской смертности также зависит от многих факторов, таких как: географическое положение страны, уровень развития страны и медицинского обслуживания, наличие эпидемии и тому подобное, и составляет приблизительно 9 % [102]. Так, в Англии приблизительно в 9 % при острой инфекции у матери регистрируются репродуктивные потери, то есть приблизительно 150 детей умирают каждый год от парвовирусной инфекции [97, 98]. При заражении матери в сроке до 20 недель бере-

менности уровень смертности может быть и более высоким – до 12, 4 % [103]. По данным литературы парвовирусная В19 инфекция регистрируется в 11 - 27 % случаев неиммунной водянки плода [104 - 107]. В 539 случаях неиммунной водянки плода, вызванной парвовирусом В19, внутриутробная гибель ребенка регистрировалась в 30 %, после заменного переливания крови в - 6 % случаев, прерывание беременности в 1 % [105, 108]. Практически все случаи неиммунной водянки плода регистрируются между 16-17 и 28-32 неделями беременности [109]. Так что при осложнении беременности в эти периоды нужно иметь в виду возможное инфицирование парвовирусом В19 [110]. Так, среди женщин с самопроизвольными абортами и мертворождениями, в 24,5 % регистрировалась ДНК парвовируса В19 в ПЦР, в то время как в контрольной группе не превышал 5 % [111], среди детей, погибших от неиммунной водянки плода, вирус был обнаружен в 14 % случаев [109]. В мировой литературе встречаются также немногочисленные сообщения о патологоанатомических изменениях в поврежденной парвовирусом В 19 плаценте и тканях плода [112].

Хламидийная инфекция. Перинатальный хламидиоз - представляет собой серьезную проблему анте- и перинатальной патологии, поскольку более 12 % женщин детородного возраста инфицированы хламидиями, 60 % цервицитов вызваны ими в виде моно- или микстинфекций, хламидии выявляются у каждой второй женщины с хроническими воспалительными заболеваниями урогенитальной сферы, у 57% женщин, страдающих бесплодием, у 87% женщин, у которых отмечается невынашивание беременности, а у 25 % инфицированных женщин беременность завершается самопроизвольным выкидышем, замершей беременностью, либо преждевременными родами с фетальными потерями до 5,5 % [68, 113 - 118]. Заражение плода происходит при урогенитальном хламидиозе от матери трансплацентарным или восходящим путем; хламидии колонизируют главным образом конъюнктиву, носоглотку, дыхательные пути, кишечник, но наиболее характерным считается

поражение мягких мозговых оболочек и вещества мозга. Все это негативно влияет на показатели перинатальной и детской смертности [119 - 123].

Согласно литературным данным мертворождения при хламидиозе составляют 14‰, а перинатальная смертность - 36,1 % [33]. Кроме того, хламидийная инфекция является причиной приблизительно 70 % случаев трубного бесплодия, а у 65 % женщин с эктопической беременностью регистрируются антитела к хламидиям в высоких титрах. Развитие хламидийного эндометрита во время беременности может приводить к поражениям плаценты и быть причиной привычного невынашивания беременности [113]. Хламидийная инфекция увеличивает риск преждевременных родов и перинатальной смертности. Около 40 % женщин с хламидийным поражением шейки матки рожают глубоко недоношенных детей, средний гестационный срок которых составляет 32,4 недели [124]. Повышенные уровни антител к *S. trachomatis* и парвовирусу В19 отмечались у 7 из 42 женщин с мертворождениями в отличие от 1 из 42 с нормальным результатом беременности [125].

Перинатальный микоплазмоз - диагностируется при внутриутробном инфицировании в результате восходящей инфекции из влагалища и шейки матки либо через околоплодные воды в легкие и пищеварительный тракт плода или трансплацентарно. Примерно в 10,6 % случаев самопроизвольных выкидышей в качестве этиологической причины верифицируется микоплазменное инфицирование до 20-й недели беременности. У погибших плодов выявляются воспалительные изменения в легких, миокарде, печени, а также пороки развития ЦНС, в частности гидроцефалия [126, 127].

В последе выявленные изменения неспецифичны; так, в базальной пластинке и межворсинчатом пространстве обнаруживаются лимфоцитарные скопления с примесью нейтрофильных лейкоцитов, а также геморрагический компонент в виде кровоизлияний различной локализации и давности. Этиологическая верификация требует иммунофлюоресцентного выявления микоплазменного антигена в тканях последа и выкидыша [68].

Врожденный токсоплазмоз возможен при заражении (фаза паразитемии) женщины в начале беременности, при этом примерно у 10—20 % плодов развиваются серьезные аномалии, в частности гидроцефалия с истончением коры большого мозга, кальцификатами, генерализованным отеком (гидроторакс, асцит) [50, 128].

Гистологически в коре больших полушарий определяются единичные или множественные кисты различной величины, разнокалиберные кальцификаты, зернистые шары, глиальные пролифераты в виде узелков или сплошных полей, продуктивные эндартерииты. В послепе выявляется хронический виллузит, в строме ворсин видна лимфоидная инфильтрация с примесью плазмоцитов, иногда с образованием гранулем. Специфическим признаком является обнаружение возбудителя в виде цист или свободно лежащих форм при окраске по Романовскому - Гимзе мазков-отпечатков с материнской поверхности плаценты либо из глубины среза плацентарной ткани [55, 68, 129 - 131].

Несмотря на то, что механизмы заражения токсоплазмами считаются известными, остается не ясным вопрос о возможности заражения плода от матери с хронически протекающим токсоплазмозом. Данные литературы противоречивы [132 - 136]. Так французские авторы описывают случай инфицирования плода от матери с хронической токсоплазменной инфекцией, которая к тому же была привита от токсоплазмоза [136].

Показано, что серопозитивность в отношении токсоплазм среди женщин с самопроизвольными абортами, мертворождениями, рождением детей с аномалиями превышает таковую у женщин без отягощенного акушерского анамнеза, кроме того, у них регистрируются как высокие титры IgG антител, так и в большом проценте случаев - IgM антитела [137, 138]. У женщин с привычным невынашиванием беременности IgG антитела регистрировались в 44,9 % случаев, с беременностями на фоне УПБ - в 34,9 % против 18,2 % в контрольной группе, кроме того, в 33,3 % и 20,7 % соответственно, у них регистрировалось присутствие IgM антител [139, 140]. По данным [141], серо-

позитивность беременных женщин к *T. gondii* составляла 14,3 %, а женщин с самопроизвольными абортами - 67,8 %. Даже у новорожденных, матери которых в анамнезе предыдущих беременностей имели вышеуказанные медицинские проблемы серопозитивность к токсоплазмам была значительно выше с достоверностью $p < 0,001$ [142]. От женщин инфицированных токсоплазмами нередко рождаются больные дети, чаще неврологического профиля с негативными анализами на токсоплазмоз, в ряде случаев с эпилептиформным синдромом, поражением глаз, с гидроцефальным синдромом, с пороками развития вызванными действием токсоксина [143].

В исследованиях [144] было показано, что среди 54 женщин с самопроизвольными абортами, преждевременными родами, антенатальной гибелью плода, задержкой внутриутробного развития (ЗВУР) и рождением детей с аномалиями IgM антитела к токсоплазмам регистрировались у 6 (11,1 %) женщин. Именно среди этих женщин 3 имели репродуктивные потери, а одна - ребенка рожденного с синдромом ЗВУР (66,6 %). При обследовании плацент женщин со случаями врожденного токсоплазмоза были найдены паразиты в кусочках плаценты фиксированных в парафине, а также описаны признаки токсоплазменного плацентита [34, 129, 130].

По данным российских авторов [145] увеличивается частота выявления инфекций, способствующих развитию внутриутробного инфицирования плода. Так CMV инфекция у беременных выявляется в 13 - 91,6 %, энтеровирусов Коксаки В - 2 до 74%, герпесвирусов 2-го типа - от 7 до 47 %, хламидийная инфекции - от 25 до 40 %, микоплазменная - от 17 до 50 %, уреаплазменная - от 25 до 75 %, стрептококков группы В - от 5 до 35 %. При этом частота поражению плода составляет от 5 до 60 %, но комплексного изучения роли этих инфекций в репродуктивных потерях не проводилось.

При изучении роли ВУИ в ранней неонатальной смертности было показано, что ВУИ были обнаружены в 84,5 % случаев: в 49,5 % как моноинфекция, в 34,9 % - как микстинфекция. Чаще всего диагностировали микоплаз-

моз - 44,7%, ДНК-вирусные инфекции - 34,9 %. Реже РНК-вирусные - 26,2%, хламидийные - 13,6 % [146].

Отечественными авторами показано, что у женщин со смешанными генитальными инфекциями (хламидиоз, микоплазмоз, герпетическая инфекция и некоторые другие) невынашивания беременности регистрировалось в 25,7% случаев, а перинатальная смертность составляла 142,9 %- при смешанном инфицировании и 93,8 % - при хламидиозе [11]. Львовскими же исследователями [11] был изучен удельный вес ВУИ среди причин смертности новорожденных и недоношенных детей. За период наблюдения умерло 685 новорожденных, из них от инфекционной патологии 27,6 % (79% составляла ВУИ). Первое место за частотой занимали бактериальные инфекции, которые были вызваны стрептококками, клебсиеллой, синегнойной палочкой и составляли 39 %. На втором месте находились вирусные инфекции - 23,79 %, в частности герпетическая (13,9 %), цитомегаловирусная (2,61 %), ДНК недифференцированных вирусов (7,28 %). На третье место вышел внутриутробный кандидоз - 19,8%. Далее размещались токсоплазмоз - 12,59 %, сифилис - 3,31 %, хламидиоз и микоплазмоз по 0,66 %.

По данным Ивано-Франковских исследователей [147], у 107 детей, которые умерли от внутриутробной инфекции, в 45,1 % были выделены стафилококки, в 25,6 % - кишечная палочка, в 8,5 % - стрептококки группы В, в 3,7 % - причиной смерти были токсоплазмоз и цитомегалия, идентифицированные морфологически.

Таким образом, удельный вес ВУИ может колебаться как в разных странах, так и в пределах одной страны, как видно из литературных данных. Кроме того, для вирусных инфекций характерно то, что при инфицировании на ранних этапах беременности до 50% беременностей теряется.

С момента возникновения беременности единая фетоплацентарная система, а современные методы оценки состояния этой системы привели к разработке понятия о возможной фетоплацентарной недостаточности (ФПН).

Частота данной патологии за последние десятилетия имеет тенденцию к росту, составляя по данным литературы от 12 до 84% [148, 149]. Основным клиническим проявлением ФПН является синдром задержки внутриутробного развития (ЗВУР), частота которого в настоящее время на Украине составляет 18%. Последствиями ФПН могут быть как нарушение адаптации новорожденного и дальнейшего развития ребенка, высокая частота поражения ЦНС, так и внутриутробная гибель плода [150]. Одним из серьезных факторов поражения фетоплацентарной системы являются инфекции, объединенные в группу TORCH. К безусловным антенатальным возбудителям относятся вирусы краснухи, простого герпеса, Коксаки, гепатита В, цитомегаловирусы, аденовирус 7, ВИЧ, а также бактерии: листерии, трепонемы, микобактерии, хламидии и некоторые виды условно-патогенной флоры: стрептококки, стафилококки, E.coli, клебсиеллы; простейшие: токсоплазмы, плазмодии и, наконец, грибы рода Candida [47, 68, 151 - 153].

На сегодняшний день, на долю перинатально умерших плодов, родившихся от матерей перенесших инфекционные заболевания, по данным различных авторов, приходится 20-42,3 %. Причем, немаловажную роль играют скрытые инфекционные заболевания у матерей. Инфекции во время беременности приводят, в зависимости от гестационного срока к выкидышу, аборт, мертворождению, порокам развития, церебральным дефектам, а также к острым и хроническим неонатальным заболеваниям. Смерть плода до начала родовой деятельности связана с его инфицированием, инфекционным поражением детского места, с развитием геморрагического децидуального эндометрита, интоксикацией. Поэтому важность своевременной диагностики, а также профилактики внутриутробной инфекции трудно переоценить [15, 154, 155].

Таким образом, инфекции группы TORCH распространены повсеместно и широко среди населения, уровень инфицированности находится в зависимости от социально-экономических условий, протекают в форме перси-

стентных инфекций с периодическими обострениями, доказана роль некоторых из них в качестве причины репродуктивных потерь.

Однако в имеющейся литературе встречается мало исследований, в которых изучалось распространение и роль инфекций группы TORCH комплексно, чаще всего сообщения касаются небольшой группы инфекций, изученной одновременно.

Особо следует подчеркнуть, что, по мнению ряда исследователей, роль отдельных инфекций различна в разные периоды времени и в разных регионах.

Сказанное определяет безусловную актуальность и важность продолжения исследований в этом направлении.

РАЗДЕЛ 2

ПРОГРАММА, МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

Нами было проведено комплексное серологическое обследование 79 женщин с репродуктивными потерями, 83 - с различными клиническими проявлениями патологии беременности, 50 женщин, дети которых находились на лечении в отделении детской реанимации с диагнозами внутриутробной инфекции и / или врожденных пороков развития и 40 - с физиологическим течением беременности и родов (контрольная группа) – всего 252 женщин.

Кроме того, проведено комплексное серологическое обследование 1076 пациентов терапевтического профиля. Среди обследованных было 554 мужчин и 522 женщины, в том числе 316 женщин в возрасте от 18 до 40 лет, т.е. репродуктивного возраста.

Патологоанатомический материал (ткани плода, плацента, абортный материал) поступавший из отделения детской и женской патологии Одесского областного патологоанатомического бюро, был исследован на присутствие антигенов и ДНК возбудителей группы TORCH в 243 случаях репродуктивных потерь. Патологоанатомические диагнозы, а также гистологические описания плаценты и органов плода выкопировывались из протоколов вскрытия детей / плодов.

Работа с биоматериалом была разрешена Комиссией по вопросам биоэтики Одесского государственного медицинского университета (протокол № 52 от 25. 11. 2005).

2.1. Лабораторные методы исследования материала и используемая аппаратура

В работе использованы следующие методы исследования:

- серологические: выявление антител к изучаемым возбудителям в сыворотке крови с помощью иммуноферментного метода (ИФА), а также антигенов возбудителей в тканях методами ИФА и прямой иммунофлюоресценции (ПИФ);

- физико-химические: выделение антигенов и ДНК из тканей, спектрофотометрия, электрофоретическое разделение продуктов амплификации,

- молекулярно-генетические: определение ДНК возбудителей в исследуемом материале с помощью полимеразной цепной реакции (ПЦР);

- статистические: методы математической обработки результатов с расчетом частоты встречающегося явления и ее ошибки, расчета критерия χ^2 . Различия между показателями сравниваемых групп считали достоверными при $p < 0,05$ [156, 157].

2.1.1. Серологические исследования. Наличие антител к антигенам возбудителей группы TORCH в сыворотке крови и антигенов возбудителей в тканях определяли методом ИФА согласно прилагаемым инструкциям к тест-системам:

- иммуноглобулины класса IgM и IgG к токсоплазме препаратами “Ниармедик” производства Научно-исследовательского ордена Трудового Красного Знамени института эпидемиологии и микробиологии имени академика Н.Ф.Гамалеи, Москва, тестами концерна “Вектор-БЕСТ”, Новосибирск, Россия;

- иммуноглобулины класса IgA к хламидиям - тестами концерна “Вектор-БЕСТ”, Новосибирск, класса IgG – тестами ООО “ХЕМА”, Россия;

- иммуноглобулины класса IgM к микоплазмам препаратами “Ниармедик” производства НИИЭМ им. Н.Ф.Гамалеи, Москва, класса IgG – тестами ООО “ХЕМА”, Россия;

- иммуноглобулины класса IgM к CMV, HSV 1/2 и краснухе тестами концерна “Вектор-БЕСТ”, Новосибирск, Россия, класса IgG - тестами ООО “ХЕМА”, класса IgG к HSV 1 и ВПГ 2 – тест-системами компании «Биосервис» Россия;

- иммуноглобулины класса IgG к уреоплазмам - тестами концерна “Вектор-БЕСТ”, Новосибирск;

- иммуноглобулины класса IgM и IgG к парвовирусу В19 – тестами концерна DRG Instruments GmbH, Германия.

- антигены – хламидийный и HSV 2 выделяли из органов и тканей погибших детей/плодов при помощи детергентов, входящих в состав тест-систем. Хламидийный антиген определяли препаратами тестами концерна “Вектор-БЕСТ”, Новосибирск; антиген HSV 2 – препаратами “Ниармедик” производства НИИЭМ им. Н.Ф.Гамалеи, Москва.

Результаты ИФА регистрировали с помощью спектрофотомера «SUMAL PE 2», в зависимости от используемого хромогена (тетраметилбензидин или ортофенилендиамид) на длине волны 450 или 492 нм соответственно.

Наличие хламидийного и микоплазменного антигенов в соскобах определяли в реакции прямой иммунофлюоресценции препаратами “Ниармедик” производства НИИЭМ им. Н.Ф.Гамалеи, Москва.

Микроскопию соскобов проводили с помощью люминесцентного микроскопа МЛ – 2 при увеличении 60 x 5 с использованием водноиммерсионного объектива.

Серологические исследования были проведены в 1710 случаях.

Методом ИФА в сыворотке крови пациентов определяли антитела к возбудителям группы TORCH в 1467 случаях. Из них в 252 случаях в крови у женщин и 139 в крови плодов и погибших детей определяли IgA, IgM и IgG антитела к цитомегаловирусу, вирусам простого герпеса 1 и 2 типов, вирусу краснухи, парвовирусу В19, хламидиям, микоплазмам и токсоплазмам.

Результаты оценивались в соответствии с инструкциями к коммерческим тест-системам.

У 1076 пациентов терапевтического профиля определяли антител IgG класса к CMV, HSV 1 и HSV 2, хламидиям, токсоплазмам, из них 242 женщины также были обследованы на наличие IgM антител к Chl. Позитивными результатами серологического исследования (или серопозитивностью) считали в соответствии с инструкциями к тест-системам значения титров IgG антител 1:100 и выше для HSV 1, HSV 2 и хламидий (IgM и IgG антител) 1:200 и выше для CMV, 1:400 и выше для токсоплазм. Учет при использовании всех вышеперечисленных тест-систем проводился в единицах оптической плотности. Если оптическая плотность исследуемой сыворотки (ИС) в соответствующем разведении была меньше референтной величины (РФ) результат считался отрицательным. При значении оптической плотности образца равной референтной величине или больше ее - результат считали положительным. Для удобства представления результатов все оптические плотности исследуемых сывороток были пересчитаны в титры антител по следующей формуле в соответствии с методикой, предложенной концерном «Вектор-Бест»:

$$(ОП / РФ) \times \text{рабочее разведение сыворотки},$$

где ОП – оптическая плотность исследуемой сыворотки,

РФ – референтная величина.

Методом ИФА в 243 случаях репродуктивных потерь выявляли антигены вируса простого герпеса 2 типа и хламидийный антиген в тканях плодов / погибших детей.

Методом ПИФ в 35 случаях мазках – отпечатках на стекле выявляли антигены хламидий и микоплазм.

2.1.2. Молекулярно-генетические исследования. Выделение ДНК вирусов, токсоплазм и микоплазм проводили согласно инструкции при помощи набора реагентов «ДНК-экспресс» НПФ «Литех» НИИ физико-химической медицины МЗ РФ, Москва.

Наличие ДНК изучаемых возбудителей группы TORCH проводили с помощью полимеразной цепной реакции по схемам, согласно прилагаемым инструкциям к тестам:

- ДНК CMV, HSV 1 и 2, а также микоплазм (*M. hominis*) тестами НПФ «Литех» НИИ физико-химической медицины МЗ РФ, Москва.

- ДНК парвовируса В19 – тестами ООО «ГеноТехнология», Гематологический научный центр, Лаборатория генной инженерии, Москва.

- ДНК токсоплазм (*T.gondii*) – тестами НПО АмплиСенс, ЦНИИ Эпидемиологии МЗ РФ, Москва.

ПЦР проводили при помощи амплификатора, имеющего режим активного регулирования «Терцик» МС2.

Разделение продуктов амплификации проводилось при помощи горизонтального электрофореза в 2 % агарозном геле, окрашенном бромистым этидием, напряжение электрического поля 10 – 15 В/см. По окончании электрофореза гель просматривали в ультрафиолетовом свете трансиллюминатора (длина волны 310 нм). Учет результатов проводился согласно инструкциям к тест-системам.

Методом ПЦР был обследован материал в 142 случаях. В материале определялись специфические нуклеотидные последовательности цитомегаловируса, вирусов простого герпеса 1 и 2 типов, парвовируса В 19, микоплазм и токсоплазм.

2.1.3. Статистические методы обработки данных. Используются методы математической обработки результатов с расчетом частоты встречающегося явления и его ошибки, расчета критерия χ^2 . Критерий χ^2 является непараметрическим, для его расчета строится таблица анализа корреляции качественных признаков (таблица сопряженности 2 x 2). Для повышения надежности обработки использовали поправку Йетса. Рассчитанные значения χ^2 оценивали по таблицам, и принимали полученные результаты статистически достоверными при $p < 0,05$ [156, 157].

РАЗДЕЛ 3

ИССЛЕДОВАНИЕ УРОВНЯ СЕРОПОЗИТИВНОСТИ К ВОЗБУДИТЕЛЯМ ИНФЕКЦИЙ TORCH ГРУППЫ У ТЕРАПЕВТИЧЕСКИХ ПАЦИЕНТОВ

3.1. Серопозитивность к возбудителям инфекций группы TORCH у терапевтических больных

Группа инфекций TORCH комплекса была выделены в связи с их особой значимостью в патологии беременности и неонатологии, вызывая у новорожденных одноименный синдром [47-49]. Однако, эти инфекции весьма актуальны не только в патологии детства, но и достаточно часто регистрируются у взрослого населения, так как практически при всех инфекциях группы TORCH описаны поражения нервной, дыхательной, сердечно-сосудистой, урогенитальной систем, желудочно-кишечного тракта, опорно-двигательного аппарата и органа зрения [129, 158-164].

В связи с тем, что пациенты с вышеперечисленными поражениями еще до выяснения этиологической причины заболевания чаще всего обращаются к терапевтам, представлялось важным изучить уровень серопозитивности пациентов терапевтического профиля к возбудителям группы TORCH. Кроме того, такая группа достаточно четко отражает общие популяционные тенденции.

3.1.1. Распространенность инфекций группы TORCH у больных терапевтического профиля и ее сезонные колебания. Нами обследовано 1076 человек на наличие антител IgG класса к CMV, HSV 1 и HSV 2, хламидиям, токсоплазмам. Из них у 242 женщин определяли также и наличие антител IgM к хламидиям.

Среди обследованных было 554 мужчин и 522 женщины, в том числе 316 женщин в возрасте от 18 до 40 лет, т.е. репродуктивного возраста. Все обследованные были пациентами общего профиля, которые обращались к терапев-

там по поводу незначительных жалоб со стороны сердечно-сосудистой, дыхательной систем, урогенитального тракта и опорно-двигательного аппарата. Среди пациентов не было лиц с системной патологией, декомпенсированными формами сердечной деятельности, тяжелой легочной, печеночной, почечной недостаточностью с тем, чтобы существенно не искажались общепопуляционные тенденции.

Отдельно были проанализированы лица с высокими титрами антител IgG класса (превышение пороговых значений в 2-4 раза). Наличие высоких титров антител расценивали как острое течение или обострение хронической инфекции в соответствии с классической интерпретацией результатов серологического исследования

В таблицах 3.1 и 3.2 представлены сводные данные серопозитивности к CMV, HSV 1 и 2, хламидиям и токсоплазмам за 3 года обследования пациентов терапевтического профиля (с учетом сезонной динамики).

Как видно из материалов таблицы 3.1, у пациентов терапевтического профиля отмечается значительная инфицированность возбудителями инфекций группы TORCH: от $(92,0 \pm 0,85) \%$ и $(74,0 \pm 1,56) \%$ при HSV1 и CMV до $(34,0 \pm 2,48) \%$ и $(29,0 \pm 2,56) \%$ для хламидий и токсоплазм.

Следует отметить достаточно высокую частоту острых форм или обострения хронических (на основании диагностически значимого увеличения содержания IgG-антител.). Наиболее они часто выявлялись при HSV1- инфекции, $14,0 \pm 2,82 \%$, несколько реже – при токсоплазмозе, $12,0 \pm 2,85 \%$. Заметно меньше обнаруживалось острых форм при остальных инфекциях: $6,8 \pm 2,94 \%$, $3,3 \pm 2,99 \%$ и $3,2 \pm 3,0 \%$ при хламидиозе, CMV и HSV2 инфекциях соответственно. Это свидетельствует не только о высоком уровне носительства возбудителей инфекций группы TORCH, но, по-видимому, и об определенном уровне заболеваемости среди населения, поскольку нами обследован контингент в основном работающего населения с обычными, часто встречающимися терапевтическими заболеваниями.

Таблица 3.1

Помесячная динамика титров антител к возбудителям TORCH инфекций за 3 года

Месяц	n	CMV			HSV 1			HSV 2			Chl			Тохо		
		К-во позит.	Средние титры		К-во позит.	Средние титры		К-во позит.	Средние титры		К-во позит.	Средние титры		К-во позит.	Средние титры	
			сум.	>		сум.	>		всего	>		всего	>		всего	>
1	86	55	1:310	0	76	1:280	1:608	57	1:167	1:470	24	1:133	1:237	19	1:829	1:1624
2	152	118	1:331	1:672	135	1:293	1:637	98	1:181	1:473	39	1:140	1:228	44	1:654	1:1137
3	115	86	1:347	1:960	104	1:417	1:643	90	1:358	1:557	41	1:148	1:234	21	1:471	1:1160
4	100	72	1:383	1:798	93	1:341	1:647	65	1:174	1:452	30	1:157	1:224	41	1:1166	1:1657
5	100	75	1:361	1:745	95	1:403	1:621	79	1:229	1:554	52	1:139	1:231	40	1:1162	1:2208
6	101	81	1:372	1:669	98	1:319	1:633	77	1:188	1:462	35	1:143	1:238	43	1:837	1:1572
7	38	29	1:347	1:680	36	1:263	1:696	24	1:183	1:696	18	1:148	1:214	25	1:871	1:1628
8	58	37	1:317	1:658	51	1:337	1:615	42	1:219	1:441	27	1:148	1:219	9	1:597	0
9	43	32	1:329	0	41	1:359	0	35	1:222	0	10	1:119	0	7	1:548	0
10	50	39	1:290	0	39	1:291	0	25	1:207	0	14	1:180	0	13	1:427	1:1377
11	113	80	1:314	0	107	1:298	0	81	1:184	0	27	1:185	1:215	26	1:638	1:999
12	120	89	1:277	0	117	1:364	1:676	93	1:205	1:437	45	1:139	1:212	26	1:769	1:1483
За 3 года	1076	793	1:333	1:722	992	1:335	1:638	766	1:214	1:487	362	1:147	1:226	314	1:810	1:1484

Примечание. > - средние титры лиц с высоким уровнем антител

Таблица 3.2

Сезонная динамика серопозитивности к возбудителям TORCH инфекций

Возбудитель	Зима n = 358		Весна n = 315		Лето n = 197		Осень n = 206		За 3 года n = 1076	
	всего	в/позит.	всего	в/позит.	всего	в/позит.	всего	в/позит.	всего	в/позит.
	(P ± m) %, титр	(P ± m)%, титр	(P ± m)%, титр	(P±m) %, титр	(P ± m)%, титр	(P±m) %, титр	(P ± m)%, титр	(P ± m)%, титр	(P ± m)%	(P ± m)%
CMV	73,00±2,35 1:308	1,95±0,73 1:672	74,00±2,47 1:363	4,76±1,20 1:795	75,00±3,08 1:353	7,11±1,83 1:669	73,00±3,09 1:311	0	74,00±1,56	3,30±2,99
HSV 1	92,00±1,43 1:315	14,00±1,86 1:646	93,00±1,44 1:388	22,00±2,35 1:636	94,00±1,69 1:313	16,00±2,63 1:633	9,00±1,99 1:310	0	92,00±0,80	14,00±2,80
HSV 2	69,00±2,44 1:187	4,20±1,06 1:458	74,00±2,47 1:263	3,80±1,08 1:539	72,00±3,20 1:196	3,50±1,32 1:462	68,00±3,25 1:197	0	68,00±3,25 1:197	0
Chl	30,00±2,42 1:138	5,00±1,15 1:223	39,00±2,75 1:146	9,80±1,68 1:229	41,00±3,50 1:146	10,00±2,15 1:226	25,00±3,02 1:171	1,90±0,96 1:215	34,00±2,50	6,80±2,90
Toxo	25,00±2,29 1:725	7,50±1,39 1:1378	32,00±2,63 1:1021	18,00±2,15 1:1811	39,00±3,47 1:820	20,00±2,84 1:1183	22,00±2,89 1:565	6,30±1,69 1:1202	29,00±2,60	12,00±2,80

Важно отметить, что частота серопозитивности (рис 3.1), имела тенденцию к сезонным колебаниям со значительными подъемами в весенне-летний и снижением в осенне-зимний периоды.

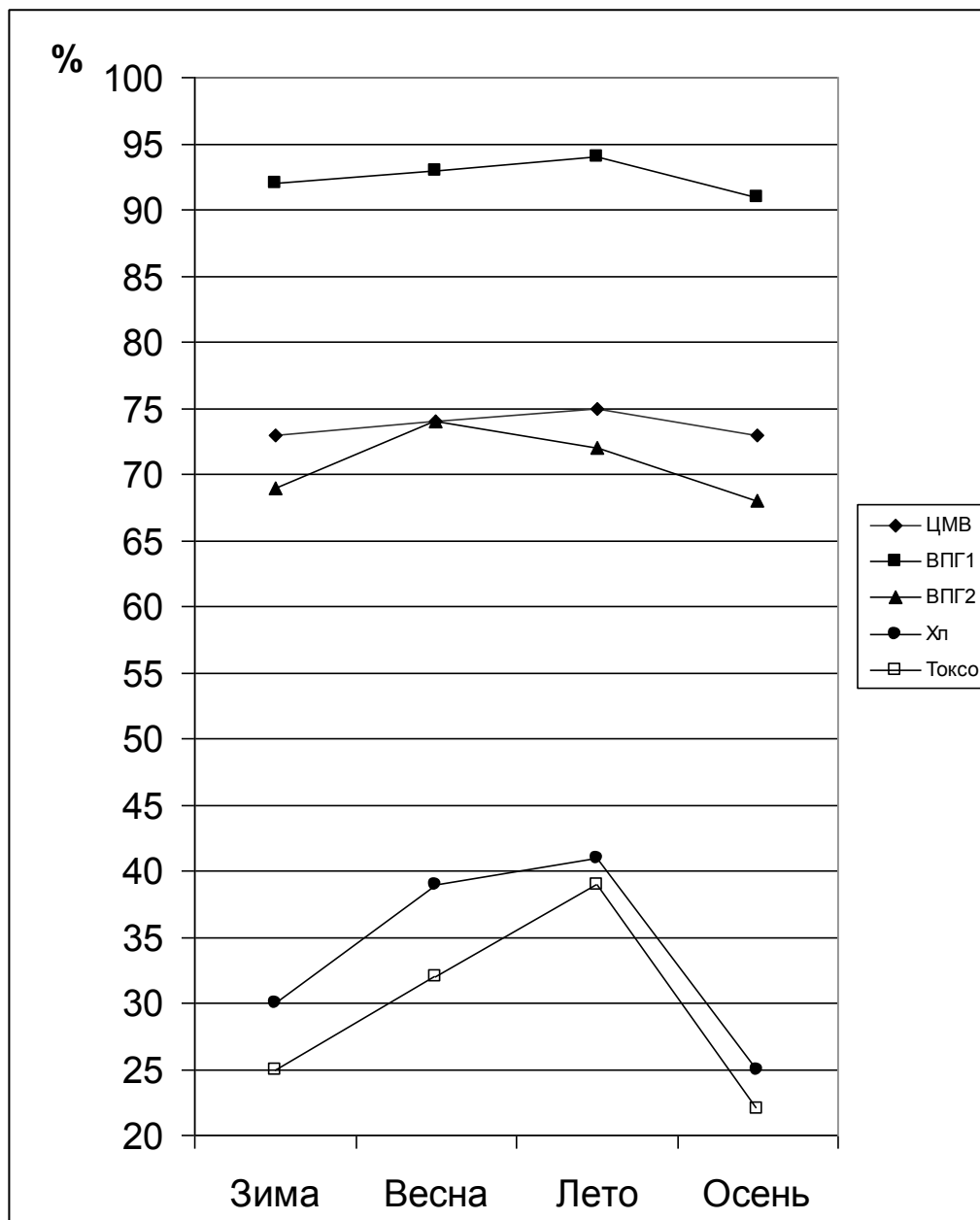


Рис. 3.1. Сезонные колебания частоты серопозитивности к возбудителям TORCH комплекса у всех обследованных лиц

Еще более наглядными были сезонные колебания частоты острых проявлений и обострения хронических форм TORCH инфекций у обследованных лиц – рис. 3.2.

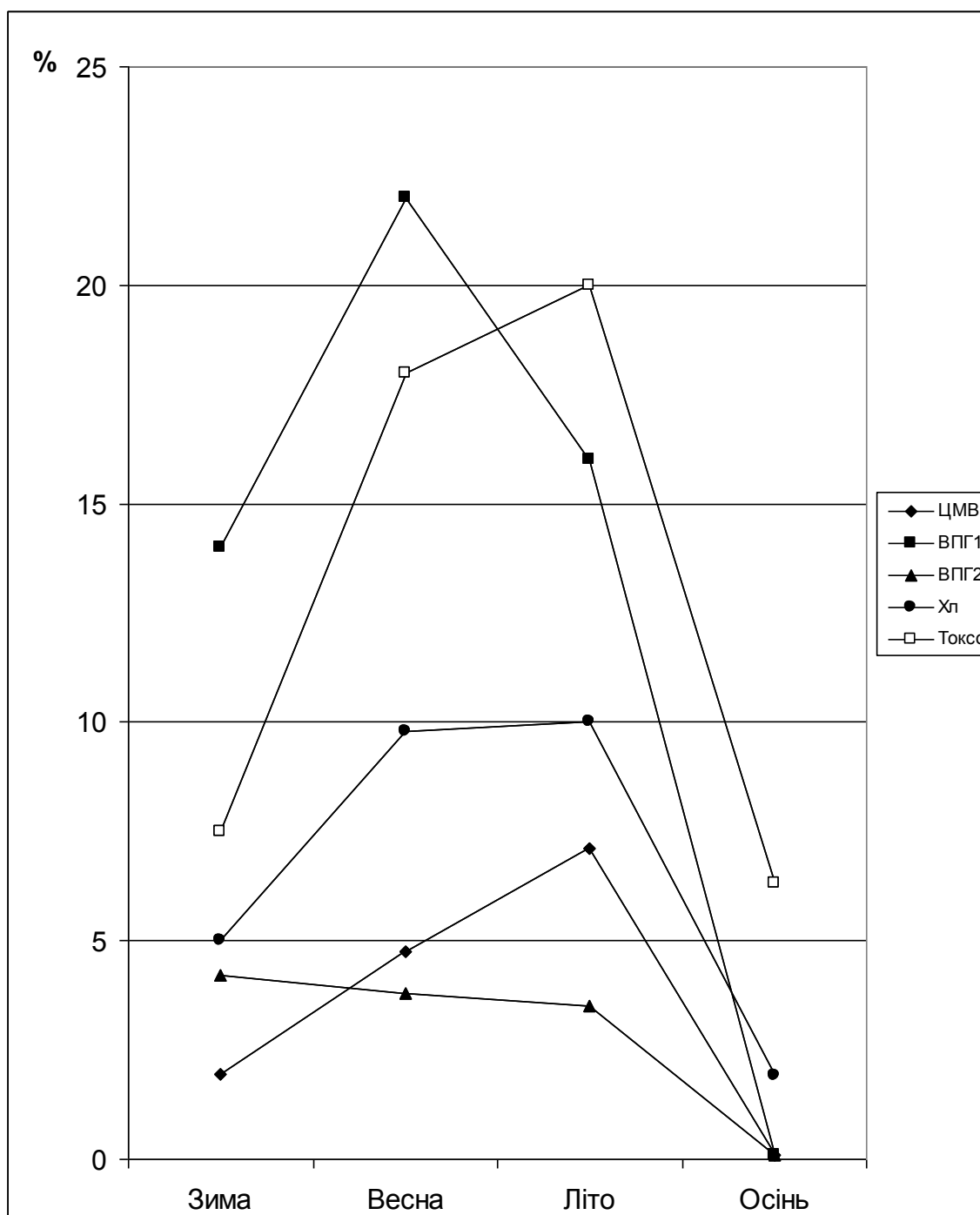


Рис. 3.2. Сезонные колебания частоты острых и обострения хронических форм TORCH инфекций у обследованных лиц.

Хорошо выраженными были весенне-летние пики увеличения частоты острых и обострения хронических форм при хламидийной и токсоплазмен-

ной инфекции, однако и в зимние сезоны при этих инфекциях регистрировался значительный процент лиц с наличием активного патологического процесса.

В то же время частота выявления острых и обострения хронических форм вирусных инфекций в осенне-зимние сезоны падала иногда практически до нулевых значений, что обязательно следует учитывать при лабораторной диагностике, особенно при постановке диагноза у больных с хронической патологией. По-видимому, следует рекомендовать таким лицам лабораторное обследование как минимум 2 раза в год с целью уточнения диагноза, поскольку падение титров антител в осенне-зимнее время может не исключать наличия активной патологии.

При анализе значений титров IgG антител нами также были отмечены их помесечные и сезонные колебания - рис. 3.3.

Следует отметить, что, несмотря на то, что колебания титров антител имели разнонаправленный помесечный характер при различных инфекциях, сохранялась тенденция к весенне-летним подъемам их значений практически ко всем возбудителям.

Исключением был возбудитель хламидиоза, где регистрировался еще один пик в октябре-ноябре. При наложении графиков средних помесечных титров антител со средними значениями высоких титров (см. рис. 3.3) отмечается, что рост средних титров антител находится в прямой пропорциональной зависимости как от увеличения процента лиц, у которых регистрировались высокие значения титров, т.е. предположительно с активным патологическим процессом, так и от количества лиц с активным иммунным ответом на возбудителей, вызывающих персистентное течение инфекции.

Таким образом, проведенные исследования подтверждают высокий уровень инфицированности населения возбудителями TORCH инфекций и говорят о выраженной сезонной зависимости обострения этих инфекций.

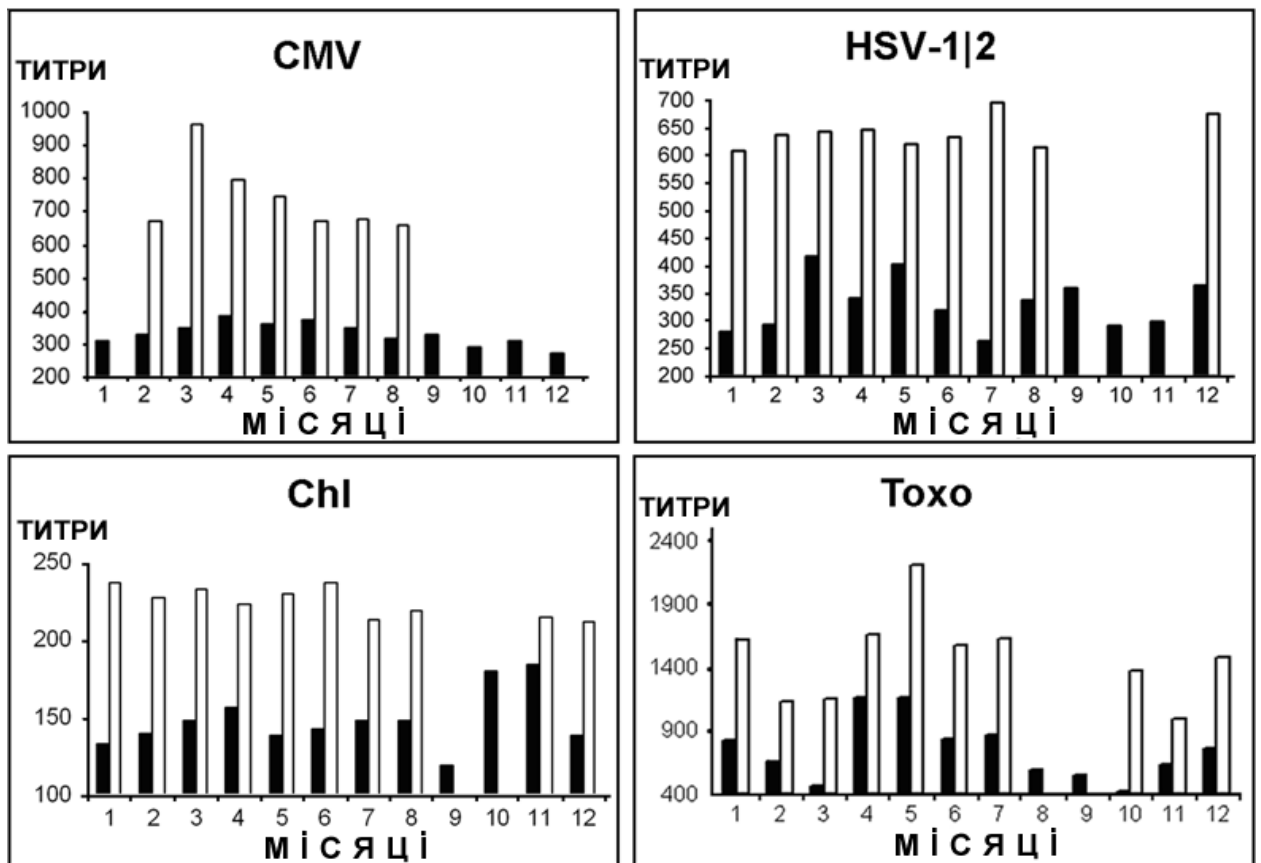


Рис. 3.3. Колебания титров IgG антител к возбудителям инфекций группы TORCH у пациентов терапевтического профиля в зависимости от времени года

- - позитивные средние ежемесячные титры;
- - средние значения высоких титров антител.

3.1.2. Уровень распространенности ассоциаций инфекций TORCH группы у больных терапевтического профиля. Возбудители из группы TORCH очень часто встречаются в виде микст-инфекций, что объясняется не только широким распространением этих инфекций среди населения, но и иммунодепрессивным действием отдельных представителей этой группы, что обеспечивает возможность развития вторичных инфекций. При этом ассоциации могут включать 2 - 3 и больше возбудителей TORCH – группы, а также возбудителей других инфекций.

Была проанализирована частота встречаемости различных ассоциаций возбудителей TORCH группы у комплексно обследованных пациентов (табл. 3.3). Таблица построена таким образом, что на пересечении горизонтальных и вертикальных столбцов можно увидеть количество серопозитивных лиц и соответственно состав ассоциаций. Жирным шрифтом выделено количество лиц, инфицированных одним видом возбудителя.

Таблица 3.3

Частота выявления ассоциаций возбудителей TORCH группы у пациентов терапевтического профиля

Вид возбудителя	HSV 1-2		CMV		Chl		Toxo	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
HSV	123	11,43	-	-	-	-	-	-
CMV	354	32,90	20	1,86	-	-	-	-
CMV + Chl	169	15,71	-	-	-	-	-	-
CMV + Toxo	136	12,64	-	-	-	-	-	-
CMV+Toxo+ Chl	95	8,83	-	-	-	-	-	-
Chl	54	5,02	8	0,74	8	0,74	-	-
Toxo	38	3,53	6	0,56	5	0,46	8	0,74
Toxo+Chl	23	2,14	2	0,18	-	-	-	-
Всего из 1076	992	92,2	784	73,63	354	33,15	300	29,06

Примечание. Жирным шрифтом выделено количество лиц, инфицированных одним видом возбудителя.

Серопозитивность пациентов терапевтического профиля в отношении только одного из изученных возбудителей TORCH группы встречалась крайне редко: от 0,74 % для хламидий и токсоплазм до 11,43 % для HSV. Чаще всего регистрировалась серопозитивность в отношении только герпес-вирусов (HSV+CMV до 46,2 %), а также их ассоциаций (49,4 %) с бактериальными (HSV+CMV+Chl- 21,5 %) и протозойными (HSV+CMV+Toxo – 16,7 %) агентами. В 2,3 % случаев отмечались ассоциации только одного из герпес-вирусов с хламидиями и токсоплазмами, а у 8,83 % пациентов регистрировалась инфицированность всеми 4 изученными возбудителями.

3.1.3. Распространенность инфекций TORCH группы среди женщин репродуктивного возраста. С учетом задачи исследовать роль инфекций TORCH комплекса в репродуктивных потерях нас в первую очередь заинтересовал вопрос об уровне серопозитивности женщин среди всего обследованного нами контингента больных терапевтического профиля (табл. 3.4). Выяснилось, что показатели серопозитивности к инфекциям группы TORCH у женщин, в т.ч. женщин репродуктивного возраста, практически не отличались от показателей общей группы, за исключением хламидиоза, и составили 92,3 и 94,3 % при HSV 1, 69,7 и 72,8 % при CMV и HSV 2 инфекциях, 28,4 и 28,8 % при токсоплазмозе.

Таблица 3.4

**Частота серопозитивности к возбудителям TORCH комплекса
женщин - пациенток терапевтического профиля**

Вид возбудителя	Процент серопозитивных результатов (P% ± m) среди пациентов терапевтического профиля		
	всех женщин (n=522)	женщин репродуктивного возраста (n=316)	мужчин и женщин (n=1076)
CMV IgG	69,70 ± 2,01	72,80 ± 2,50	74,00 ± 1,56
Chl IgM	22,30 ± 1,82	26,50 ± 2,48	-
Chl IgG	42,90 ± 2,17*	53,50 ± 2,80 *	34,00 ± 2,48
Toxo IgG	28,40 ± 1,97	28,80 ± 2,54	29,00 ± 2,56
HSV1 IgG	92,30 ± 1,17	94,30 ± 1,30	92,00 ± 0,85
HSV2 IgG	69,90 ± 2,00	72,80 ± 2,50	71,00 ± 1,64

Примечание. * различия показателей обследованных лиц обоего пола достоверно, $p \leq 0,001$.

У женщин обеих групп процент серопозитивности по IgG антителам к хламидиям был достоверно выше в сравнении с общей группой пациентов

($p < 0,001$), а при сравнении двух групп женщин между собой – достоверно выше у женщин фертильного возраста ($p < 0,001$).

Серопозитивность к хламидиям по IgM антителам у женщин фертильного возраста хотя и была несколько выше, чем у всех женщин суммарно, однако различие было небольшим (на 4,2 %) и статистически недостоверным.

При анализе частоты серопозитивности женщин к инфекциям группы TORCH в разных возрастных группах выявлено увеличение частоты инфицированности с возрастом - табл. 3.5.

Таблица 3.5

Количество серопозитивных результатов в отношении TORCH инфекций у женщин различных возрастных групп

Инфекции	Возрастные группы (n = 522 человека)					
	<18 лет	18-24года	25-30 года	31-40 года	41-50 года	>50 лет
	n = 62	n = 82	n = 108	n = 126	n = 66	n = 78
CMV IgG	25/ 40,3 %	51/ 62,2 %	82/ 75,9 %	97/ 77,0 %	46/ 69,7 %	63/ 80,8 %
HSV1 IgG	47/ 75,8 %	76/ 92,7 %	102/ 94,4 %	120/ 95,2 %	65/ 98,5 %	72/ 92,3 %
HSV2 IgG	33/ 53,2 %	52/ 63,4 %	81/ 75 %	97/ 77 %	51/ 72,3 %	51/ 65,4 %
Toxo IgG	10/ 16,1 %	18/ 21,9 %	38/ 35,2 %	35/ 27,8 %	22/ 33,3 %	25/ 32 %
Chl IgG	19/ 30,6 %	47/ 57 %	54/ 50 %	68/ 54 %	31/ 47 %	35/ 44,9 %
Chl IgM	3/37 8 %	12/41 29,3 %	10/48 20,8 %	17/58 29,3 %	5/36 13,9 %	7/22 31,8 %

Наиболее заметное увеличение серопозитивности ко всем изучаемым возбудителям, в т.ч. и острым формам хламидийной инфекции происходит с 18 лет, что может подтверждать важность полового пути передачи большинства из этих инфекций.

Таким образом, проведенные исследования позволили выявить значительную серопозитивность к инфекциям TORCH группы у большого контин-

гента лиц – мужчин и женщин – пациентов терапевтического стационара, от $(92,0 \pm 0,85)$ и $(74,0 \pm 1,56)$ % при HSV 1 и CMV до $(34,0 \pm 2,48)$ и $(29,0 \pm 2,56)$ % для хламидий и токсоплазм. Выявлена высокая частота острых форм и/или обострения хронических форм инфекции (даже при исследовании только уровня IgG антител), которые имели тенденцию к сезонным колебаниям с подъемом в весенне-летний период. Наиболее часто регистрируется сочетанное инфицирование двумя $(46,2 \%)$ и более $(49,4 \%)$ возбудителями.

Процент серопозитивных лиц среди женщин практически не отличался от такового в общей группе, за исключением серопозитивности к хламидиям, которая чаще ($p < 0,001$) регистрировалась в общей группе женщин и у женщин репродуктивного возраста. С 18 лет резко увеличивается процент серопозитивных лиц ко всем инфекциям, что указывает на важность полового пути передачи большинства этих инфекций.

Заключение к разделу 3.

В результате проведенных исследований выявлена значительная серопозитивность к инфекциям TORCH группы у большого контингента – мужчин и женщин – пациентов терапевтического стационара, от $(92,0 \pm 0,85)$ и $(74,0 \pm 1,56)$ % при ВПГ 1 и ЦМВ до $(34,0 \pm 2,48)$ и $(29,0 \pm 2,56)$ % для хламидий и токсоплазм. Процент серопозитивных лиц среди женщин практически не отличался от такового в общей группе, за исключением серопозитивности к хламидиям, которая достоверно чаще ($p \leq 0,001$) регистрировалась в общей группе женщин и у женщин репродуктивного возраста.

Регистрировалась высокая частота острых форм и/или обострения хронических форм инфекции (даже при исследовании только уровня IgG антител), которые имели тенденцию к сезонным колебаниям с подъемом в весенне-летний период. Наиболее часто определялось сочетанное инфицирование двумя $(46,2 \%)$ и более $(49,4 \%)$ возбудителями. С возрастом увеличивается частота ассоциированных инфекций.

РАЗДЕЛ 4

ИССЛЕДОВАНИЕ СЕРОПОЗИТИВНОСТИ К ИНФЕКЦИЯМ ГРУППЫ TORCH У ЖЕНЩИН С ПАТОЛОГИЧЕСКИМ ТЕЧЕНИЕМ БЕРЕМЕННОСТИ И РЕПРОДУКТИВНЫМИ ПОТЕРЯМИ

4.1 Характеристика обследованных групп женщин и серопозитивность к антигенам возбудителей TORCH группы

Полученные нами данные о значительном распространении инфекций группы TORCH среди населения и, в большей мере, среди женщин репродуктивного возраста, обусловили необходимость изучить роль инфекций этой группы в возможных репродуктивных потерях. В литературе существует много сообщений такого плана, однако, проблема не может считаться в полной мере решенной, так как, несмотря на существенные достижения в вопросах диагностики, профилактики и лечения внутриутробных инфекций плода (ВУИП) частота этой патологии остается высокой (от 30 до 53 %), достигая 70 % среди недоношенных детей. В свою очередь частота ВУИ как причины мертворождений и ранней детской смертности достигает 40 % [1, 11].

Мы изучили распространенность моно - и ассоциированных вирусных инфекций из группы TORCH при клинических проявлениях внутриутробного инфицирования плода, а также при репродуктивных потерях на всех этапах гестации у женщин Одесского региона.

Было обследовано 202 женщины: 79 - с репродуктивными потерями (1 группа), 83 - с различными клиническими проявлениями патологии беременности (2 группа) и 40 - с физиологическим течением беременности и родов (3 группа – контрольная). В сыворотке крови женщин определяли антитела IgM и IgG классов к цитомегаловирусу (CMV), вирусам простого герпеса 1-го и

2-го типов (HSV 1/2), краснухи (Rub) и парвовирусу B19 (PB19), микоплазмам, токсоплазмам, IgA и IgG антитела к хламидиям и IgG антитела к уреоплазмам.

Первую группу обследованных составили 79 женщин с репродуктивными потерями. По срокам гестации они распределились следующим образом: ранний самопроизвольный аборт или замершая беременность в сроке до 14 недель – 28 женщин, поздний самопроизвольный аборт - 8, поздний аборт по медицинским показаниям в связи с выявлением пороков развития и/или внутриутробным инфицированием плода – 8, антенатальная гибель плода - 16, а также 18 женщин, дети которых погибли в течении первого месяца жизни (ранняя детская смертность, в т.ч. девяти недоношенных детей). Кровь для серологического исследования брали не позднее двух недель с момента потери беременности или ребенка.

Во 2-ю группу вошли 83 женщины с наличием осложненного акушерско-гинекологического анамнеза, указанием на воспалительные заболевания в течение данной беременности и хронические воспалительные заболевания в анамнезе, сочетанием таких признаков внутриутробного инфицирования плода, как угроза прерывания беременности (УПБ), хроническая фетоплацентарная недостаточность с внутриутробной гипоксией плода (ХФРН/ВУГП), патология околоплодных вод (многоводие, маловодие) и задержка внутриутробного развития плода (ЗВУР).

Третью группу составили 40 женщин с физиологическим течением беременности и родов - контрольная группа.

Проведенные исследования показали, что во всех группах регистрировался значительный процент женщин с позитивными результатами тестов на наличие антител к тем или иным антигенам возбудителей из группы TORCH (табл. 4.1).

Количество женщин с позитивными результатами тестов к вирусным, бактериальным и токсоплазменным антигенам

Серопозитивность к антигенам	Число серопозитивных женщин					
	с перинатальными потерями (n=79)		с патологией беременности (n=83)		контрольная группа (n=40)	
	абс.	%	абс	%	абс	%
вирусов	79	100	83	100	36	90
бактерий	58 *	73,4	71 *	85,5	17	42,5
токсоплазм	36 *	45,6	46 *	55,4	10	25,0

Примечание. * разница с контрольной группой достоверна, $p < 0,01$.

4.1.1. Серопозитивность к антигенам вирусов.

Следует отметить, что у пациенток трех групп наиболее часто регистрировались антитела к вирусным антигенам из TORCH группы, при этом в 1-й и 2-й группах, по сравнению с контрольной, регистрировался достоверно более высокий процент IgG антител к четырем возбудителям вирусных инфекций (табл. 4.2). В этих же группах определялись антитела класса IgM, т.е. регистрировались острые формы вирусных инфекций (за исключением РВ 19 во 2-й группе), в то время как в контрольной группе ни в одном случае IgM антитела не определялись. При этом в группе женщин с репродуктивными потерями регистрировались наиболее высокие показатели серопозитивности в сочетании с острыми формами инфекции. Так, процент выявления IgM антител к вирусу краснухи в группе женщин с репродуктивными потерями практически в 2 раза превышал аналогичный в группе женщин с патологией беременности, а IgM к РВ19 регистрировались в 13,9 % случаев, в то время как в группе женщин с патологией беременности и в контрольной они вообще не выявлялись.

Частота обнаружения антител классов IgM и IgG к возбудителям вирусных инфекций из группы TORCH у обследованных женщин

Возбудители	Число серопозитивных женщин						
	класс антител	с перинатальными потерями (n=79)		с патологией беременности (n=83)		контрольная группа (n=40)	
		абс.	%	абс	%	абс	%
CMV	IgM	9	11,4	13	15,7	0	0
	IgG	61 *	77,1	68 **	81,2	23	57,5
HSV 1/2	IgM	11	13,9	19	22,9	0	0
	IgG	78 **	98,7	77 *	92,8	31	77,5
Rub	IgM	16	20,3	9	10,8	0	0
	IgG	62 *	78,5	75 *	90,4	19	47,5
PB19	IgM	11	13,9	0	0	0	0
	IgG	52 *	65,8	32	58,2	17	42,5

Примечания:

1.* разница с показателями контрольной группы достоверна, $p < 0,05$

2.** разница с показателями контрольной группы достоверна, $p < 0,01$

Отдельно следует сказать о значительном проценте женщин с наличием IgM антител к HSV1/2 (22,9 %) в группе женщин с патологией беременности, так как этот показатель не укладывался в общую тенденцию. При подробном анализе данных этих 19 женщин было отмечено, что отягощенный акушерско-гинекологический анамнез регистрировался у 11 (57,9 %) женщин. У 6 (31,6 %) из них регистрировались репродуктивные потери при предыдущих беременностях, причем в 5 случаях неоднократные. В 3 случаях указывалось на наличие ОРВИ неясной этиологии в течение настоящей беременности. В обеих группах IgM антитела определялись только в комплексе с IgG, но, по-видимому, в группе женщин с патологией беременности речь могла идти об обострении хронической инфекции, которая, как известно, в

большинстве случаев протекает более благоприятно и не приводит к гибели плода [41, 85, 89].

4.1.2. Серопозитивность к бактериальным и токсоплазменным антигенам. Анализ серопозитивности к бактериальным и токсоплазменным антигенам показал, что достоверно чаще она регистрировалась у женщин с репродуктивными потерями и патологией беременности по сравнению с женщинами контрольной группы (табл. 4.3). Процент позитивных IgG антител к хламидиям, микоплазмам ($p < 0,01$), уреоплазмам и токсоплазмам (только у женщин с патологическим течением беременности ($p < 0,05$)) у женщин 1 и 2 групп был в среднем в 2 раза выше, чем в контрольной группе (табл. 4.3).

Таблица 4.3

Частота обнаружения антител классов IgA, IgM и IgG к возбудителям бактериальных и протозойных инфекций из группы TORCH

Возбудители	Число серопозитивных женщин						
	класс антител	с перинатальными потерями (n=79)		с патологией беременности (n=83)		контрольная группа (n=40)	
		абс.	%	абс.	%	абс.	%
Chl	IgA	4	5,1	9	10,8	0	0
	IgG	30	38,0	34	41,0	9	22,5
Myc	IgM	13	16,5	12	14,5	0	0
	IgG	35 **	44,3	36 **	43,4	6	15,0
Toxo	IgM	5	6,3	9	10,8	0	0
	IgG	35	44,3	43 *	51,8	10	25,0
Ur	IgG	12	15,2	9	10,8	3	7,5

Примечания:

1. * разница с показателями контрольной группы достоверна, $p < 0,05$
2. ** разница с показателями контрольной группы достоверна, $p < 0,01$

Существенных различий в проценте серопозитивных результатов между женщинами 1 и 2 групп выявлено не было, за исключением серопозитив-

ности к токсоплазмам. Так у женщин с патологическим течением беременности процент IgG антител (хронические формы токсоплазмоза) был выше, чем у женщин с репродуктивными потерями, что свидетельствует о значительной роли хронической токсоплазменной инфекции в формировании патологических состояний беременности [48, 132].

Острые формы бактериальных и токсоплазменной инфекций (наличие IgA и IgM антител) регистрировались только в группах женщин с патологией беременности. Причем чаще IgA и IgM регистрировались параллельно с IgG антителами. В анамнезе пациенток 1 и 2 групп отмечается осложненный акушерско-гинекологический анамнез в 61,1 % и 55,5 % случаев соответственно (выкидыши, замершие беременности), наличие хронических воспалительных заболеваний (хронический аднексит, бактериальный вагиноз, кольпит, пиелонефрит) в 16,7 и 20,0 %. В 38,9 и 10 % случаев пациентки отмечали ОРВИ неясного генеза в течении данной беременности. Вся эта патология может быть расценена как случаи обострения хронической инфекции (табл. 4.4).

Таблица 4.4

**Частота обнаружения острых форм (IgA и IgM) к возбудителям
бактериальных и протозойных инфекций из группы TORCH
у обследованных женщин**

Антигены	Класс антител	С перинатальными потерями (n=79)	Число серопозитивных		С патологией беременности (n=83)	Число серопозитивных	
			абс.	%		абс	%
Chl	IgA	4	0	0,0	9	2	22,2
	IgA+ IgG		4	100,0		7	77,8
Myc	IgM	13	3	23,1	12	5	16,7
	IgM+ IgG		10	76,9		7	58,3
Toxo	IgM	5	1	20,0	9	3	33,3
	IgM+ IgG		4	80,0		6	66,7

Кроме того, 8 женщин из 2 группы были ранее обследованы в связи с диагнозом «хронический хламидиоз» и «хронический токсоплазмоз» и получали соответствующее этиологическое лечение до беременности.

Более наглядно тенденцию увеличения процента серопозитивных лиц в группах с репродуктивными потерями и патологией беременности удалось выявить, суммировав данные по каждой обследованной женщине, так как у части женщин регистрировались только антитела класса IgG, у части только антитела класса IgM, а у некоторых и те и другие. На рисунке 4.1 представлено количество женщин с наличием IgG и/или IgM антител в отношении изучаемых вирусных антигенов и четко прослеживается увеличение процента серопозитивных лиц в 1 и 2 группах.

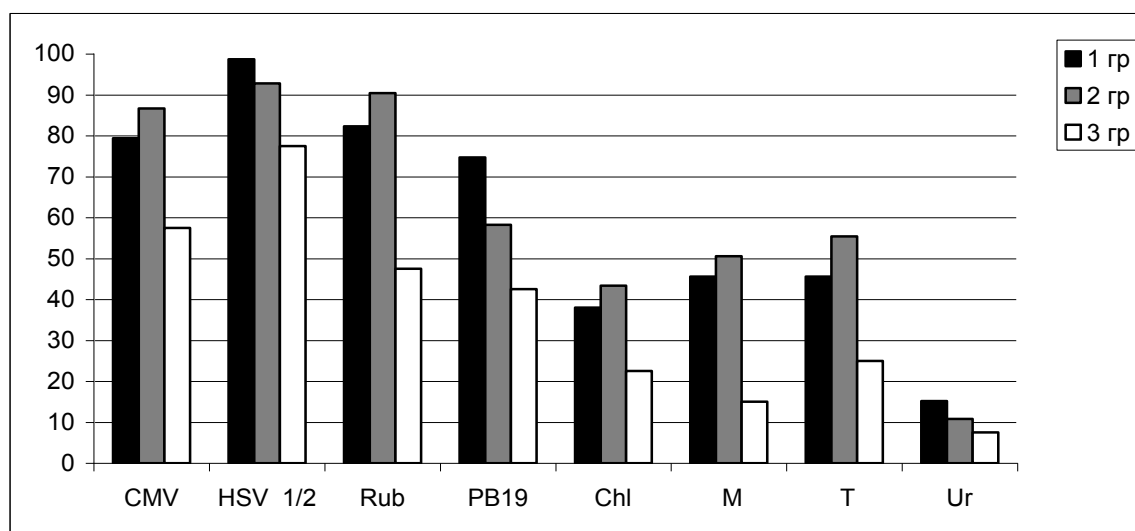


Рис.4.1. Процент выявления IgG и/или IgM к CMV, HSV1/2, Rub, PB19, Chl, Мус, Тохо и Ur у женщин с репродуктивными потерями (1 группа), патологией беременности (2 группа.) и физиологическим течением беременности (3 группа).

4.2. Частота ассоциаций возбудителей TORCH группы у обследованных женщин. Особенностью инфекций TORCH комплекса является то, что они крайне редко встречаются в виде моноинфекций, и в большинстве случаев регистрируется сочетанное инфицирование различными комбинациями вирусных, бактериальных и протозой-

ных агентов [16]. Результаты анализа ассоциированного инфицирования представлены в таблице 4.5.

Так как у женщин с патологией беременности и репродуктивными потерями в 100 % случаев выявлялась серопозитивность к вирусу простого герпеса то при изучении сочетанного инфицирования они и женщины контрольной группы были разделены на подгруппы серопозитивных а) к нескольким вирусам, б) вирусам и бактериям, в) вирусам и токсоплазмам, д) вирусам, бактериям и токсоплазмам. Следует отметить, что серопозитивность к нескольким агентам TORCH группы отмечалась у женщин с патологическим течением беременности и репродуктивными потерями в 100 %, а у женщин контрольной группы – 87,5 % случаев.

Таблица 4.5

**Частота ассоциаций возбудителей из TORCH комплекса
у женщин обследованных групп (P ± m) %**

Ассоциации	1 группа (n = 79)	2 группа (n = 55)	3 группа (n = 40)
Вирусные	16,5 ± 4,2	7,2 ± 3,5	37,5 ± 7,7
Вирусные и бактериальные	38,0 ± 5,5	47,3 ± 6,7	25,0 ± 6,8
Вирусные и токсоплазменные	11,4 ± 3,6	12,7 ± 4,5	10,0 ± 4,7
Вирусные, бактериальные, токсоплазменные	34,2 ± 5,3	32,7 ± 6,3	15,0 ± 5,6

Из приведенной выше таблицы видно, что у женщин 1 и 2 групп по сравнению с контрольной в 2 раза чаще регистрировались вирусно-бактериальные и вирусно – бактериально - токсоплазменные ассоциации. Именно у женщин с вирусно-бактериальными и вирусно-бактериально - токсоплазменными ассоциациями 1 и 2 групп в 50,9 и 44,3 % случаев регистрировались IgA или IgM антитела, т.е. острые формы инфекции. Поскольку у этих женщин в 64,3 % и 80,0 % случаев одновременно с IgA или IgM регист-

рировались и IgG антитела можно предположить, что у них на фоне физиологической иммуносупрессии беременных [84] и при наличии микст-инфекции, возбудители которой сами по себе обладают иммуносупрессивным действием, чаще происходило обострение хронически протекавших инфекций.

Вирусно - токсоплазменные ассоциации регистрировались примерно в одинаковом проценте случаев у женщин трех групп. Серопозитивность к нескольким вирусам в наибольшем проценте случаев отмечалась в контрольной группе и примерно в 2 и 5 раз реже в группах женщин с патологией беременности и репродуктивными потерями.

В таблице 4.6 представлены результаты анализа вирусных ассоциаций у комплексно обследованных женщин всех трех групп. Согласно полученным данным, серопозитивность к одному из вирусов встречается крайне редко – в 1,3 и 1,8 % случаев у женщин 1 и 2 групп соответственно. При этом у женщин контрольной группы наличие антител к одному из вирусов регистрировалось более чем в 7 раз чаще.

Таблица 4.6

**Частота вирусных ассоциаций у женщин обследованных групп
(P ± m) %**

Количество вирусных инфекций	1 группа (n = 79)	2 группа (n = 55)	3 группа (n = 40)
1	1,3 ± 1,3*	1,8 ± 1,8*	15,0 ± 5,6
2	11,4 ± 3,6*	9,1 ± 3,9*	30,0 ± 7,2
3	36,7 ± 5,4	49,1 ± 6,7	30,0 ± 7,2
4	50,6 ± 5,6**	40,0 ± 6,6**	15,0 ± 5,6

Примечания:

1. * - разница с 3 группой достоверна, $p < 0,05$
2. ** - разница с 3 группой достоверна, $p < 0,01$

Во всех случаях вирусной моноинфекции регистрировались антитела к вирусу простого герпеса (табл. 4.7). У женщин с репродуктивными потерями в половине случаев (50,6 %) было обнаружено инфицирование всеми четырьмя вирусами. Именно в этой группе в 50 % случаях регистрировались острые формы различных вирусных инфекций, из них в 20,0 % случаев определялись IgM антитела к нескольким вирусам. В группе женщин с патологией беременности чаще встречалось инфицирование тремя вирусами, причем в 70,9 % это были цитомегаловирус, вирусы простого герпеса и краснухи, при этом в 32,7 % отмечались острые формы одной или нескольких вирусных инфекций.

Таблица 4.7

Частота вирусных ассоциаций у женщин с репродуктивными потерями (1 группа) и патологией беременности (2 группа)

Вид возбудителя	Процент положительных результатов					
	1 гр. (n = 79)			2 гр. (n = 55)		
	HSV	Rub	PB19	CMV	Rub	PB19
CMV	2,5	1,3	-	-	1,8	-
HSV	1,3	7,6	-	-	5,5	-
CMV+HSV	-	12,7	13,9	-	32,7	7,3
CMV+HSV+Rub	-	-	50,6	-	-	38,2
Rub	-	-	-	-	-	1,8
HSV+Rub	-	-	11,4	-	-	7,3
Rub+PB19	-	-	-	1,8	-	-

При изучении бактериальных и токсоплазменных ассоциаций (табл. 4.8) установлено, что у женщин с репродуктивными потерями и патологией беременности бактериальная моноинфекция регистрировалась в 12, а только токсоплазмоз в 6 раз чаще, чем вирусная моноинфекция. При этом практиче

ски не было различий в проценте лиц с бактериальной или токсоплазменной моноинфекцией у женщин 1 и 2 групп.

Таблица 4.8

**Частота бактериальных и токсоплазменных ассоциаций
у женщин обследованных групп ($P \pm m$) %.**

Кол-во бактериальных инфекций	1 группа (n = 79)	2 группа (n = 55)	Контрольная группа (n = 40)
1	26,6 ± 5,0	23,6 ± 5,7	25,0 ± 6,8
2	8,9 ± 3,2	20,0 ± 5,4*	2,5 ± 2,5
3	1,3 ± 1,0	1,8 ± 1,8	0
Бактерии и токсоплазмы	32,9 ± 5,3*	34,5 ± 6,4*	15,0 ± 5,6
Токсоплазмы	11,4 ± 3,6	12,7 ± 4,5	10,0 ± 4,7

Примечания. * разница с контрольной группой достоверна, $p < 0,01$

Наиболее часто у пациенток 1 и 2 групп регистрировалась серопозитивность одновременно к двум бактериальным агентам и бактериально-токсоплазменные ассоциации. У них же в большем проценте случаев регистрировалось повышенное содержание IgA и IgM антител, что свидетельствовало об острой форме инфекционного процесса.

Так, у женщин с репродуктивными потерями острые формы бактериальной инфекции при сочетанном бактериальном инфицировании выявлялись в 50,0 % случаев, а при бактериально-токсоплазменной – 33,3 %. У женщин с патологическим течением беременности при серопозитивности сразу к двум бактериальным агентам IgA и IgM антитела определялись в 41,7 %, а при позитивных результатах одновременно к бактериям и токсоплазмам в 38,9 % случаев.

Более детальный анализ бактериально-токсоплазменных ассоциаций у женщин с патологическим течением беременности и потерями беременности представлен в таблице 4.9.

Таблица 4.9

Частота бактериальных и бактериально-токсоплазменных ассоциаций у женщин с репродуктивными потерями (1 группа) и патологией беременности (2 группа)

Вид возбудителя	% позитивных результатов							
	1 гр. (n = 79)				2 гр. (n = 55)			
	Chl	Мyc	Ur	T	Chl	Мyc	Ur	Toxo
Chl	7,6	16,5	1,3	5,1	9,1	18,2	1,8	3,6
Мyc	-	12,7	-	10,1	-	14,5	-	14,5
Chl+Мyc	-	-	1,3	12,7	-	-	-	15,5
Ur	-	1,3	-	6,3	-	-	-	-
Ur+Chl	-	-	-	1,3	-	-	-	1,8
Toxo	-	-	-	22,8	-	-	1,8	14,5

4.3. Анализ взаимосвязи между серопозитивностью к возбудителям ТОРСН группы и характером патологии беременности. Учитывая высокую серопозитивность к вирусным инфекциям из группы ТОРСН у женщин с патологией беременности и репродуктивными потерями мы провели анализ взаимосвязи различных клинических проявлений возможного внутриутробного инфицирования плода в у этих женщин с частотой выявления IgM антител к антигенам вирусов, бактерий и токсоплазм (табл. 4.10).

Как видно из таблицы 4.10, наиболее часто встречающимися клиническими признаками, общими для обеих групп женщин, были угроза прерывания беременности, хроническая фето-плацентарная недостаточность с внутриутробной гипоксией плода, патология околоплодных вод (многоводие/маловодие), задержка внутриутробного развития плода и ОРВИ неясного генеза.

Таблица 4.10

**Клинические признаки внутриутробного инфицирования плода у женщин
с репродуктивными потерями (1 группа) и женщин с патологией беременности (2 группа)**

Клинический признак	1 группа (n = 51)				2 группа (n = 83)			
	абс./ %	Наличие IgM к антигенам			абс./ %	Наличие IgM к антигенам		
		вирусов	бактерий	токсоплазм		вирусов	бактерий	токсоплазм
УПБ	18 / 35,3	9 / 50,0	3 / 16,7	1 / 5,6	63 / 43,4 *	25 / 39,7	14 / 22,2	8 / 12,7
ХФПН/ ВУГП	44/ 86,3 *	21 / 47,7	9 / 20,5	3 / 6,8	55 / 66,3	21 / 38,2	14 / 25,5	4 / 7,3
Патология околоплодных вод (ПОВ)	21 / 41,2	12 / 57,1	5 / 23,8	1 / 4,8	31 / 37,3	10 / 32,3	11 / 35,5	1 / 3,2
ЗВУР	15 / 29,4 *	7 / 46,7	2 / 13,3	-	5 / 6,0	-	1 / 20,0	-
ОРВИ	15 / 25,5 *	8 / 53,3	-	-	11 / 13,3	7 / 63,6	-	-
Хронические воспалит. заболевания	16/ 31,4 *	-	4 / 25,0	-	14 / 16,9	-	6 / 42,9	-

Примечание. * - разница показателей 1 и 2 групп достоверна, $p < 0,05$

Следует отметить, что УПБ у женщин с патологией беременности регистрировалась достоверно чаще ($p < 0,01$) чем у женщин 1-й группы, что, по нашему мнению, связано, во-первых, с небольшим количеством наблюдений в 1-й группе, а во-вторых с тем, что возникшая УПБ в этой группе в краткие сроки закончилась потерей беременности. У женщин с репродуктивными потерями чаще регистрировалось наличие ХФПН/ВУГП - 86,3 %, ЗВУР - 29,4 % ($p < 0,01$) и ПОВ – 41,2 %. В большинстве случаев у женщин обеих групп сочетались несколько клинических признаков.

4.3.1. Анализ роли различных возбудителей TORCH группы в развитии анемии беременных. У 35 из 55 комплексно обследованных женщин с патологическим течением беременности (63,6 %) регистрировалась анемия беременных. В большинстве случаев (30 человек- 85,7 %) показатели гемоглобина у пациенток находились в пределах 110 – 91 г/л, что соответствует легкой форме анемии. В 5 случаях (14,3 %) была выявлена анемия средней степени тяжести с показателями гемоглобина в пределах 90 – 71 г/л. Степень выраженности анемии оценивали по классификации, разработанной А.С.Мордухович и соавторами [165].

Представлялось важным выявить возможную роль различных возбудителей TORCH комплекса в развитии анемии беременных. Для этого был проведен анализ показателей серопозитивности к вирусным, бактериальным и токсоплазменным антигенам у женщин с патологией беременности при наличии анемии и без в сравнении с показателями серопозитивности у женщин контрольной группы (табл 4.11).

Как видно из таблицы 4.11, наличие IgG антител к вирусным антигенам у женщин с анемией регистрировалось чаще, чем у женщин без анемии и женщин контрольной группы.

Частота обнаружения антител классов IgA/IgM и IgG к вирусным, бактериальным антигенам из группы TORCH и токсоплазмам у женщин с патологическим течением беременности

Анти- гены	Число серопозитивных женщин с патологией беременности					контрольная группа (n=40)	
	класс антител	с анемией (n = 35)		без анемии (n = 20)			
		абс.	%	абс	%	абс	%
CMV	IgM	5	14,3	4	20,0	0	0
	IgG	28	80,0	13	65,0	23	57,5
HSV 1/2	IgM	8	22,9	9	45,0	0	0
	IgG	34	97,1	16	80,0	31	77,5
Rub	IgM	3	8,6	2	10,0	0	0
	IgG	34 *	97,1	16	80,0	19	47,5
PB19	IgM	0	0	0	0	0	0
	IgG	21	60,0	10	50,0	17	42,5
Chl	IgA	5	14,3	1	5,0	0	0
	IgG	16	45,7	8	40,0	9	22,5
Myc	IgM	10	28,6	2	10,0	0	0
	IgG	18 *	51,4	9	45,0	6	15,0
Toxo	IgM	0	0	2	10,0	0	0
	IgG	17	48,6	7	35,0	10	25,0
Ur	IgG	4	11,4	1	5,0	3	7,5

Примечание. * - разница с контрольной группой достоверна, $p < 0,01$.

Несмотря на то, что развитие анемии при беременности связывают с инфицированием парвовирусом В 19, мы не выявили достоверных различий между женщинами с анемией и без нее, которые были серопозитивными по PB19.

IgG антитела к бактериальным антигенам и токсоплазмам у женщин с патологией беременности определялись в 2 раза чаще, чем у женщин контрольной группы. IgA /IgM антитела выявлялись только у женщин с патологическим течением беременности, причем у женщин с анемией - только в сочетании с IgG антителами, что свидетельствует об обострении хронических форм инфекции у этих пациенток. 11 из 35 женщин с анемией беременных (31,4 %) указывали на наличие хронической генитальной (хронический ад-

нексит, бактериальный вагинит) и экстрагенитальной патологии (хронический пиелонефрит). При хронической инфекции у беременных обычно имеет место снижение синтеза гемопоэтического гормона эритропоэтина в почках, что в совокупности патогенетических факторов приводит к анемии [93, 166].

В большинстве случаев у женщин с анемией отмечалось сочетанное инфицирование несколькими вирусными, бактериальными или вирусно-бактериально-протозойными агентами. Так в 85,0 % случаев регистрировалось инфицирование 3 и 4 вирусами. Бактериально-токсоплазменные ассоциации выявлялись в 40,0 %, а серопозитивность к нескольким бактериям – в 25,7 % случаев.

4.3.2. Анализ роли воспалительных заболеваний в патологии беременности. В анамнезе женщины с репродуктивными потерями достоверно чаще ($p < 0,01$), чем у женщин с патологией беременности отмечались перенесенные в течении беременности ОРВИ неясной этиологии (25,5 % и 13,3%). При этом у 8-и женщин 1 группы (53,3 %) на момент обследования определялись IgM к CMV, HSV 1/2, Rub и PB19, а у 11 из 2 группы (63,6 %) IgM к CMV, HSV 1/2 и Rub.

Из анамнеза женщин 1 группы известно, что они достоверно чаще ($p < 0,05$) страдали хроническими воспалительными заболеваниями - кольпит, аднексит, пиелонефрит, тонзиллит (31,4 % и 16,9 % у женщин с патологией беременности). В 25,0 % случаев у женщин с репродуктивными потерями на момент обследования регистрировались острые формы хламидийной (50,0 %) и микоплазменной (50,0 %) инфекций. При этом у женщин с патологическим течением беременности острые формы бактериальных инфекций выявлялись в 42,9 % случаев (в 50,0 % хламидийной и в 50,0 % микоплазменной).

У женщин с репродуктивными потерями при всех клинических проявлениях внутриутробного инфицирования плода в значительно более высоком проценте случаев регистрировалось наличие IgM антител ко всем вирусам, что может свидетельствовать о значении вирусной инфекционной патологии

не только в формировании клинических признаков, но и репродуктивных потерь в этой группе (табл. 4.12).

Таблица 4.12

Воспалительные заболевания у женщин с репродуктивными потерями

Нозологическая форма n = 29	Частота различных воспалительных заболеваний	
	абс. (%)	наличие IgM / IgA (%)
Хронический пиелонефрит	8 (27,6 %)	6 (75,0)
Хронический тонзиллит, ангина	4 (13,8 %)	3 (75,0)
Хронический аднексит	1 (3,4 %)	1 (100,0)
Бактериальный вагинит	2 (6,9 %)	2 (100,0)
Кольпит	4 (13,8 %)	2 (50,0)
ОРВИ	14 / (48,3 %)	10 (71,4)

4.3.3. Анализ исходов беременности. У 33 из 55 комплексно обследованных женщин второй группы был известен исход беременности. Только у 10 женщин (30,3 %) срочные роды протекали без патологии через естественные родовые пути. При этом у двух из них (20,0%) в течение беременности определялись IgM и к вирусам простого герпеса и к краснухи.

Патология родов отмечалась у двадцати трех женщин (69,6%): из них досрочные роды в сроке тридцати двух и тридцати шести недель регистрировались у двух (8,7 %) женщин, у семерых женщин (21,2 %) роды протекали с ранним излитием околоплодных вод, слабостью или дискоординацией родовой деятельности, родовспоможением (выходные акушерские щипцы в 2-х случаях), дефектом последа, у четырнадцати женщин (60,9 %) роды прошли путем кесарева сечения (8 были прооперированны на фоне досрочного излития околоплодных вод). При нарушениях родовой деятельности достоверно

чаще, чем при физиологически протекающих родах регистрировались антитела класса М к цитомегаловирусу, вирусам простого герпеса и краснухи (60%, $p < 0,01$). Все дети родились живыми.

Причиной гибели детей/плодов женщин 1 группы в основном были сочетанные поражения (табл. 4.13).

В 21 случае регистрировались врожденные пороки развития, в том числе множественные – 15 случаев. Среди них были такие как: гидроцефалия, микроцефалия, анэнцефалия; пороки сердца, легких – гипоплазия и гиперплазия легких, мочеполовой системы – гидронефроз, гипоспадия, скелетные аномалии – косолапость, укорочения, аплазия, синостоз костей, эктродактилия, синдактилия, а также трахеобронхиальный свищ и гипоплазия надпочечников.

Внутриутробная инфекция с реализацией в лептоменингит, пневмонию, гепатит (фетальный и межутробный), кардит, панкреатит, инфицирование фетоплацентарного комплекса отмечалась у 23 человек. В 9-и случаях пороки развития сочетались с внутриутробным инфицированием плода.

В одиннадцати случаях причиной гибели плода явилась декомпенсированная фето-плацентарная недостаточность, причем в семи случаях первичная, вызванная патологической незрелостью плаценты. При этом у пятерых из 7 (71,4 %) погибших детей регистрировался синдром задержка внутриутробного развития плода и / или гипотрофия плода.

В большинстве случаев (86,3 %) беременность у этих женщин протекала на фоне хронической фетоплацентарной недостаточности. В 11 случаях (21,6 %) произошла декомпенсация деятельности фетоплацентарного комплекса, что и послужило причиной гибели плода. Причиной декомпенсации деятельности плаценты явились: патологическая незрелость плаценты – порок развития плаценты, при котором она какое-то время, в зависимости от вида этой патологии, справляется со своими обязанностями, а также инфицировании фето-плацентарного комплекса. Нередки сочетания этих форм патологии.

Таблица 4.13

Патологоанатомические диагнозы при репродуктивных потерях (n=51)

		Диагноз	Абс.	%
Пороки развития		Врожденные пороки развития (суммарно)	21	41,2
		в т.ч. множественные пороки развития	15	71,4
		Пороки развития ЦНС (суммарно)	10	47,6
		гидроцефалия	8	38,1
		др. пороки ЦНС	2	9,5
		Дыхательной системы (суммарно)	5	23,8
		гипоплазия легких	4	19,0
		др. пороки дыхательной системы	1	4,8
		Пороки сердца	6	28,6
		Атрезия пищевода, кишечника	3	14,3
		Пороки мочеполовой системы (суммарно)	9	42,9
		гидронефроз	6	28,6
		пороки половых органов	3	14,3
	Скелетные аномалии	7	33,3	
	Другие пороки	2	9,5	
Внутриутробные инфекции (ВУИ)		ВУИ (суммарно)	23	45,1
		Пневмония	15	65,2
		Менингит, лептоменингит, энцефалит	5	21,7
		Фетальный,	3	13,0
		межуточный гепатит	5	21,7
		Др. локализации	2	8,7
		Инфицирование ФПК: плацентит, хориоамниодецидуит, интервилузит, фуникулит	11	47,8
Плацент. недостат.		Декомпенсированная ХФПН	11	21,6
		В т.ч. патологическая незрелость плаценты	7	63,6

Анализ серологических данных (табл. 4.14) показал, что в сыворотках крови женщин, у детей которых регистрировались врожденные пороки развития плода, чаще, чем у женщин, дети которых погибли от иной патологии, в том числе и инфекционной, регистрировались иммуноглобулины класса М ко всем вирусным агентам, за исключением парвовируса В19 и цитомегаловируса, (вирусу простого герпеса - 13,6 % и 6,9 %; вирусу краснухи - 45,5 % и 6,9 % ($p < 0,01$)), а также к бактериальным антигенам (хламидиям – 13,6 % и 3,4 %; микоплазмам – 18,2 % и 10,3 %) и токсоплазмам (9,1 % и 6,9). IgM антитела к цитомегаловирусу выявлялись в одинаковом проценте случаев - 13,6 % и 13,8%. А в случае констатации внутриутробной инфекции достоверно чаще ($p < 0,05$) регистрировались именно острые формы парвовирусной инфекции.

Важно отметить, что у 29 женщин с репродуктивными потерями (56,7%) из анамнеза известно о наличии хронических воспалительных заболеваний (хронический пиелонефрит, тонзиллит, аднексит, бактериальный вагинит, кольпит), либо об острой респираторно - вирусной инфекции неясной этиологии в течении данной беременности. При этом внутриутробная инфекция плода с реализацией в лептоменингит, пневмонию, гепатит – фетальный и межутробный регистрировалась в 12 случаях (41,4 %) , в 6 случаях (20,7 %) отмечалось инфицирование фетоплацентарного комплекса. Острые формы как вирусных, так и бактериальных инфекций были зарегистрированы при этом у 12 из 18 женщин (66,7 %).

У 28 женщин из 79 с репродуктивными потерями беременность завершилась на ранних сроках – до 12 недель гестации. При этом в 12 случаях (42,9%) это был самопроизвольный выкидыш, а в 16 (57,1 %) – замершая беременность.

Таблица 4.14

Результаты серологических исследований в группе женщин с репродуктивными потерями при различных патологоанатомических диагнозах у плодов и детей

Патанатомические диагнозы при репродуктивных потерях	Класс антител	Количество положительных результатов, абс./ %							
		CMV	HSV	Rub	PB19	CHL	Мyc	Ur	Тохо
Наличие пороков развития n=22	IgG и/или Ig M	3 / 13,6	3 / 13,6	10 / 45,5	2 / 9,1	3 / 13,6	4 / 18,2	-	2 / 9,1
	IgG	13 / 59,0	19 / 86,4	10 / 45,5	14 / 63,6	4 / 18,8	7 / 31,8	2 / 9,1	8 / 36,4
	Всего:	16 / 72,7	22 / 100,0	20 / 90,9	16 / 72,7	7 / 31,8	11 / 50,0	2 / 9,1	10 / 45,5
Другие причины n=29	IgG и/или Ig M	4 / 13,8	2 / 6,9	2 / 6,9	6 / 20,7	1 / 3,4	3 / 10,3	-	2 / 6,9
	IgG	23 / 79,3	27 / 93,1	19 / 65,5	18 / 62,1	12 / 41,4	10 / 34,5	2 / 6,9	10 / 34,5
	Всего:	27 / 93,1	29 / 100,0	21 / 72,4	24 / 82,8	13 / 44,8	13 / 44,8	2 / 6,9	12 / 41,4
Из них инфекционная патология n=18	IgG и/или Ig M	1 / 5,6	1 / 5,6	2 / 11,1	5 / 27,8	1 / 5,6	1 / 5,6	-	1 / 5,6
	IgG	15 / 83,3	17 / 94,4	10 / 55,5	12 / 66,7	8 / 44,4	7 / 38,9	2 / 11,1	8 / 44,4
	Всего:	16 / 88,9	18 / 100,0	12 / 66,7	17 / 94,4	9 / 50,0	8 / 44,4	2 / 11,1	9 / 50,0

4.3.4. Исследование серопозитивности к инфекциям группы TORCH у женщин с репродуктивными потерями на ранних сроках.

Частота серопозитивности к антигенам вирусов, бактерий и токсоплазм из группы TORCH представлена в таблице 4.15.

Таблица 4.15

Частота обнаружения антител классов IgA/IgM и IgG к вирусным, бактериальным антигенам из группы TORCH и токсоплазмам у женщин с репродуктивными потерями на ранних сроках

Антигены	Число серопозитивных женщин с репродуктивными потерями				Контрольная группа n = 28		
	класс антител	на ранних сроках (до 22 недель) n = 28		на поздних сроках (после 22 недель) n = 51			
		абс.	%	абс	%	абс	%
CMV	IgM	2	7,1	7	13,7	0	0
	IgG	19	67,9	42	82,4	18	64,3
HSV 1/2	IgM	6	21,4	5	9,8	0	0
	IgG	27	96,4	51	100,0	22	78,6
Rub	IgM	4	14,3	12	23,5	0	0
	IgG	23	82,1	39	76,4	16	57,1
PB19	IgM	3	10,7	8	15,7	0	0
	IgG	17	60,7	35	68,6	13	46,4
Chl	IgA	0	0	4	7,8	0	0
	IgG	11	39,3	19	37,3	6	21,4
Myc	IgM	6	21,4	7	13,7	0	0
	IgG	15	53,6	20	39,2	4	14,3
Toxo	IgM	1	3,6	4	7,8	0	0
	IgG	15	53,6	20	39,2	9	32,1
Ur	IgG	6	21,4	6	11,8	1	3,6

Спонтанные прерывания беременности в большинстве случаев являются проявлением биологического механизма естественного отбора, обеспечивающего рождение здорового потомства. Ведущей причиной выкидышей в первые 10 недель беременности считается хромосомная патология зародыша,

обусловленная нарушением деления половых клеток [167, 168]. Однако полученные данные по изучению серопозитивности к антигенам возбудителей из группы TORCH позволяет предположить как минимум смешанный инфекционно-генетический механизм этих выкидышей. Так у женщин с ранними репродуктивными потерями процент серопозитивных результатов ко всем антигенам изучаемых инфекций был значительно выше, чем у женщин контрольной группы, за исключением уровня IgG антител к CMV, который определялся примерно в одинаковом проценте случаев у женщин с ранними потерями беременности и контрольной группы. Острые формы инфекции, т.е. IgM антитела регистрировались ко всем возбудителям, в т.ч. и к цитомегаловирусу, и лишь к хламидийному антигену выявлялись только IgG антитела. При сравнении показателей серопозитивности к вирусным антигенам у женщин с РРП и ПРП IgG антитела к вирусам простого герпеса, краснухи и парвовирусу В19 регистрировались примерно в одинаково высоком проценте случаев у женщин двух групп, при этом IgM антитела к HSV выявлялись в большем проценте случаев у женщин с ПРП.

Уровень антибактериальных и антитоксоплазменных IgG антител у женщин с РРП был выше, чем у женщин с ПРП и, в среднем в 2 раза выше, чем у женщин контрольной группы. IgM антитела к микоплазмам у женщин с РРП регистрировались почти в 2 раза чаще чем у женщин с ПРП, что подтверждает данные о том, что инфицирование микоплазмой в первой половине беременности повышает частоту невынашивания [169].

Зачастую спорадические выкидыши не влекут за собой серьезной угрозы для детородной функции женщины. При этом повторные самопроизвольные прерывания беременности требуют углубленного обследования женщины с целью установления причины невынашивания, которая в 15 % случаев имеет инфекционную природу [170]. Был изучен уровень серопозитивности к инфекциям из группы TORCH у женщин с повторным прерыванием беременности по сравнению с женщинами контрольной группы и женщинами с РРП (табл. 4.16).

Частота обнаружения антител классов IgA/IgM и IgG к вирусным, бактериальным антигенам из группы TORCH и токсоплазмам у женщин с репродуктивными потерями на ранних сроках

Анти- гены	Число серопозитивных женщин с репродуктивными потерями на ранних сроках					Контрольная группа n = 28	
	класс антител	с однократными потерями n = 19		с повторными потерями n = 9			
		абс.	%	абс	%	абс	%
CMV	IgM	2	10,5	0	0	0	0
	IgG	19	68,4	6	66,7	18	64,3
HSV 1/2	IgM	6	31,6	0	0	0	0
	IgG	19	100,0	7	77,8	22	78,6
Rub	IgM	3	15,8	1	11,1	0	0
	IgG	14	73,7	9	100,0	16	57,1
PB19	IgM	1	5,3	2	22,2	0	0
	IgG	12	63,2	5	55,6	13	46,4
Chl	IgA	0	0	0	0	0	0
	IgG	6	31,6	3	33,3	6	21,4
Myc	IgM	1	5,3	5*	55,6	0	0
	IgG	9	47,4	6	66,7	4	14,3
Toxo	IgM	1	5,3	0	0	0	0
	IgG	10	52,6	5	55,6	9	32,1
Ur	IgG	5	26,3	1	11,1	1	3,6

Примечание. * - $p < 0,01$ при сравнении с женщинами с РРП

Осложненный акушерский анамнез в виде повторных выкидышей отмечался у 9 пациенток (32,1 %) из группы с РРП. Уровень IgG антител к анти-

генам герпес-вирусов практически не отличался от такового в контрольной группе. Процент позитивных результатов IgG антител к парвовирусу был выше, чем у женщин контрольной группы, а IgM антитела определялись в 4 раза чаще, чем у женщин с РРП. IgG антитела к вирусу краснухи у женщин с повторными потерями определялись чаще, чем у женщин с РРП и почти в 2 раза чаще, чем у женщин контрольной группы, а в 11,1 % случаев регистрировались IgM антитела.

Уровень IgG антител к хламидиям, уреаплазмам и токсоплазмам был значительно выше у женщин с повторными выкидышами по сравнению с женщинами контрольной группы и практически не отличался от такового у женщин с РРП. Анализ серопозитивности к микоплазмам показал, что у женщин с повторными выкидышами значительно чаще регистрировались как IgG так и IgM антитела ($p < 0,01$), что может свидетельствовать о ведущей роли микоплазменной инфекции при потере беременности у женщин с повторными выкидышами.

4.4. Изучение инфицированности парвовирусом В19 женщин с патологией беременности и репродуктивными потерями

4.4.1. Анализ серопозитивности к парвовирусу В19 женщин с патологией беременности и репродуктивными потерями. Парвовирус В19 - единственный из патогенных парвовирусов человека, является возбудителем широко распространенного детского «краснухоподобного» заболевания - инфекционной эритемы или пятой болезни [28, 95]. У взрослых может развиваться экзантемное заболевание, которое может сопровождаться лихорадкой, гастроэнтеритом, лимфоаденопатией, артралгией. По статистическим данным, антитела к парвовирусу В19 выявляются у 50 – 70 % взрослого населения [29, 97 – 99, 110].

Особого внимания заслуживает вопрос об инфицировании РВ19 во время беременности. Имеются данные, что у 25 – 30 % женщин, инфициро-

ванных в течение беременности, вирус трансплацентарным путем проникает в организм плода, в результате чего могут развиваться анемия плода, не иммунная водянка, гибель плода или аборт [104 - 107]. Особую опасность для плода эта инфекция представляет с 10 по 26 неделю гестации, т.е. во втором триместре беременности [171-173]. Однако, по данным шведских исследователей, парвовирусная инфекция была причиной внутриутробной гибели плода в третьем триместре в 8 % случаев [174]. Имеются отдельные указания на возможность тератогенного действия РВ19 [28, 93, 175, 176]. Аналогичные данные по Украине отсутствуют.

Нами были обследованы на присутствие антител к антигенам парвовируса В19 сыворотки крови 184-х женщин: 55 были с патологическим течением беременности (клиническими признаками инфицирования плода), 79 – с репродуктивными потерями на разных сроках гестации (28 женщин – с ранними, до 14 недель, репродуктивными потерями, 51 – с поздними, после 22 недель, репродуктивными потерями). Кроме того, исследованы сыворотки крови 50-ти женщин, дети которых находились на лечении в отделении детской реанимации с диагнозами внутриутробной инфекции или врожденных пороков развития.

Кровь для серологического исследования брали не позднее двух недель с момента потери беременности или ребенка. Определяли антитела IgM и IgG классов к антигенам парвовируса В19.

В 128 случаях репродуктивных потерь на разных сроках гестации был обследован секционный или абортный материал: в 18 случаях при потерях на ранних сроках беременности - самопроизвольный аборт или замершая беременность в сроке до 14 недель, в 95 случаях - при поздних репродуктивных потерях.

По срокам гестации материал распределили следующим образом: поздний самопроизвольный аборт - 21, поздний аборт по медицинским показаниям в связи с выявлением пороков развития и/или внутриутробным инфицированием плода – 23, антенатальная гибель плода - 31, а также 35 случаев

детской смертности, из которых 30 - ранняя детская смертность (в течение первого месяца жизни), в т.ч. 12 недоношенных детей.

В пуле из образцов тканей мозга, почек, печени, селезенки, легких, трахеи и плаценты, а также в абортном материале методом полимеразной цепной реакции с помощью специфических праймеров определяли ДНК парвовируса В19.

В 51 случае репродуктивных потерь было проведено параллельное обследование матери и тканей ребенка/плода.

Необходимо подчеркнуть, что исследование по изучению инфицированности парвовирусом В19 женщин с патологией беременности и репродуктивными потерями было проведено впервые на территории Украины.

IgG антитела к парвовирусу В19 у женщин с патологическим течением беременности и репродуктивными потерями регистрировались достоверно чаще ($p < 0,01$), чем у женщин контрольной группы (табл. 4.17).

Таблица 4.17

Частота серопозитивности к парвовирусу В19 у обследованных женщин

Группы обследованных женщин	IgM		IgG	
	абс.	%	абс.	%
Контрольная группа (n = 40)	0	0	17	42,5
С патологией беременности (n = 55)	0	0	32*	58,2
С детьми в критическом состоянии (n= 50)	8	16,0	25	50,0
С репродуктивными потерями (n = 79)	11	13,9	52*	65,8

Примечание. * - $p < 0,01$ по сравнению с женщинами контрольной группы

Как следует из материалов таблицы 4.17, именно женщины с поздними потерями достоверно чаще инфицированы парвовирусом В19 ($p < 0,01$), что подтверждает значение парвовирусной инфекции как одной из существенных

инфекционных причин, приводящих к гибели плода во 2-м и 3-м триместрах беременности.

Мы провели более подробный анализ серопозитивности к антигенам парвовируса В19 женщин с перинатальными потерями в зависимости от срока наступления репродуктивной потери. Соответствующие данные представлены в таблице 4.18.

Таблица 4.18

Результаты изучения серопозитивности к парвовирусу В19 у женщин с репродуктивными потерями

Женщины	IgM		IgG	
	абс.	%	абс.	%
контрольной группы (n = 40)	0	0,0	17	42,5
с ранними репродуктивными потерями (n = 28)	3	10,7	17	60,7
с поздними репродуктивными потерями (n = 51)	8	15,7	35	68,6

Примечания* - $p < 0,01$ по сравнению с женщинами контрольной группы
Острая форма парвовирусной инфекции (наличие IgM антител) выявлялась у женщин, дети которых находились на лечении в реанимационном отделении в 8 (16,0 %) случаях, и в 11 (13,9 %) случаях у женщин с репродуктивными потерями. При этом IgM антитела регистрировались как у женщин с потерями на поздних сроках беременности, так и на ранних, в 15,7% и 10,7 % случаев соответственно.

Из 3 женщин с ранними репродуктивными потерями, имеющих IgM антитела к РВ19, у 1 параллельно регистрировался высокий уровень IgG антител. В 2 случаях из 3, IgM антитела к РВ19 определялись у женщин с замершей беременностью в сроке до 7 недель и в одном случае - при самопроизвольном выкидыше.

У женщин с поздними перинатальными потерями IgM антитела к РВ19 выявлялись в 8 случаях (15,7 %), причем в 3 - совместно с высокими титрами IgG антител.

В двух случаях IgM антитела регистрировались у женщин с множественными пороками развития плода (неполное удвоение лица, анэнцефалия, гипоплазия легкого и надпочечников плода, патологическая незрелость плаценты – в одном случае и микроцефалия в сочетании с гидроцефалией, пороками развития сердечнососудистой и мочеполовой систем в другом). При этом у одной из женщин также были выявлены IgM антитела к цитомегаловирусу и вирусу краснухи, а у другой – к микоплазмам.

У двух женщин с поздним самопроизвольным абортom в сроке 27-28 недель IgM антитела определялись одновременно с высокими титрами IgG антител к парвовирусу В19. Одна из женщин в сроке 23 недель гестации перенесла пневмонию. В обоих случаях патологоанатомический диагноз плода был внутриутробная инфекция с реализацией в серозно-гнойные пневмонию и лептоменингит у одного, и пневмонию и фетальный гигантоклеточный гепатит у другого плода.

Только IgM антитела к РВ19 были выявлены у рожениц, дети которых умерли на вторые и седьмые сутки жизни от внутриутробной инфекции (фетальный гигантоклеточный гепатит, пневмония в первом случае и кардит, пневмония и межуточный гепатит в другом).

Также только IgM антитела к РВ19 регистрировались у двоих женщин с антенатальной гибелью доношенных детей вследствие декомпенсированной ХФПН, без гистологических признаков инфицирования плода, хотя в одном из случаев отмечалось инфицирование плацентарного комплекса – базальный децидуит, серозно-гнойный хориоамнионит.

Из 50 женщин, дети которых находились в критическом состоянии, у 8 определялись IgM антитела к РВ19, причем в 3 случаях параллельно с IgG

антителами, при этом в 2 случаях на фоне низких значений IgG антител, что может свидетельствовать о положительной сероконверсии у этих женщин.

В 6 случаях IgM антитела к РВ19 регистрировались у матерей, дети которых родились недоношенными, причем в 3 случаях с недоношенностью III степени.

Клинические диагнозы детей при обнаружении в сыворотках крови матерей IgM антител к РВ19 преимущественно были связаны с врожденными пороками развития (8 из 9) - таблица 4.19.

Таблица 4.19

Ведущие клинические диагнозы детей, у матерей которых регистрировались IgM антитела к РВ19

Клинический диагноз	абс.	%
Врожденные пороки развития (ВПР)	3	37,5
ВПР + внутриутробная инфекция плода	4	50,0
Внутриутробная инфекция плода	1	12,5
Всего	8	100,0

В 7 случаях у детей были выявлены пороки развития, причем у 2 – множественные (гидроцефалия, спинномозговая грыжа, порок сердца – у одного ребенка и комбинированные пороки желудочно-кишечного тракта (пальцевидная поджелудочная железа и кишечная непроходимость) и сердца у другого). В 5 случаях диагностировалась гидроцефалия, в 1 случае в критической форме. Еще в одном случае ребенок был прооперирован по поводу ВПР желудочно-кишечного тракта – гастрошизис с мальротацией кишечника. В 4 случаях пороки развития у новорожденных сочетались с врожденной инфекцией – пневмонией в 4 случаях и гепатитом в 1. Важно отметить, что у 4 мам из 7, дети которых родились с ВПР, регистрировались также IgM антитела к вирусам герпеса и краснухи, а также к микоплазмам и токсоплазмам, т.е. к

агентам, в большей степени известным своим тератогенным действием на плод, чем парвовирус В19. Можно предположить также, что в данном случае были зафиксированы ложноположительные результаты, что, к сожалению нередко встречается при серологических исследованиях [177].

Еще в одном случае выявления IgM антител к РВ19 у ребенка диагностировались кардит, пневмония, фетальный гепатит, подтвержденные при патоморфологическом исследовании.

Летальный исход регистрировался у 2 новорожденных.

4.4.2. Результаты определения ДНК парвовируса В19 в тканях погибших детей плодов. В 128 случаях перинатальных потерь в тканях ребенка/плода определялось наличие ДНК РВ19 (табл. 4.20). В качестве контроля были обследованы 14 плацент от женщин с физиологическими беременностью и родами.

Таблица 4.20

**Результаты выявления ДНК парвовируса В19
в патологоанатомическом материале**

Исследуемый материал (n = 142)	ДНК РВ19	
	абс.	%
Ткани плодов/детей (n = 110)	6	5,5
Абортный материал (n = 18)	0	0
Плацента (контрольная группа (n = 14)	0	0

В 6 образцах из 128 (5,5 %) была обнаружена ДНК РВ19. При этом в контрольной группе ни в одном случае ДНК РВ19 выявлена не была.

В трех случаях положительный на ДНК РВ19 материал был взят от плодов, погибших в результате позднего самопроизвольного аборта в сроке гестации 24 недели и 26. У двух плодов была диагностирована внутриутробная

инфекция в виде лептоменингита, пневмонии и фетального гепатита. При этом в медицинской карте одной из матерей есть указания на перенесенное за 4 недели до потери простудное заболевание, сопровождающееся недомоганием, лихорадкой и артралгиями. Еще в одном случае ПСПА диагностированы множественные врожденные пороки развития (гидроцефалия, микроцефалия), однако, у этого же ребенка была обнаружена ДНК цитомегаловируса, в большей степени известного своим повреждающим действием на центральную нервную систему плода.

В 1 случае материал с присутствием ДНК парвовируса В19 был получен от плода, погибшего антенатально в сроке 32 недели, с диагнозом водянка плода, что является патогномичным для парвовирусной В19 инфекции.

Еще в двух случаях была зарегистрирована антенатальная гибель доношенного ребенка и новорожденного в первые сутки жизни с клиническими признаками ВУИ: иктеричностью кожных покровов, гепатоспленомегалией, геморрагическим синдромом, и патологоанатомическим диагнозом «фетальный гепатит».

В 3 случаях из 6 параллельно с выявлением ДНК РВ19 в тканях плодов/детей было проведено определение IgM и IgG антител в сыворотке крови матерей. При этом в двух случаях одновременно с выявлением ДНК РВ19 регистрировались IgM антитела к парвовирусу В19 у матерей.

Заключение к разделу 4.

Таким образом, при изучении роли парвовирусной В19 инфекции в патологии беременности и репродуктивных потерях, были обследованы 184 женщины с признаками внутриутробного инфицирования плода на наличие IgM и IgG антител к РВ19 и патологоанатомический материал в 128 случаях репродуктивных потерь на наличие ДНК РВ19.

IgM антитела регистрировались только у женщин с репродуктивными потерями в 11 случаях и у женщин, дети которых находились на лечении в реанимационном отделении в 8 случаях.

Хотя имеются отдельные сообщения о роли парвовирусной В19 инфекции как одной из причин аборт на ранних сроках [177] ДНК РВ19 в абортном материале выявлена не была, при том что IgM антитела в крови женщин регистрировались в 3 случаях.

Парвовирус В19 больше известен как одна из причин развития неиммунной водянки плода, гибели и аборта, что чаще происходит во 2 и 3 триместре беременности [177, 178]. При обследовании женщин с поздними репродуктивными потерями в 8 случаях IgM антитела были позитивными, а в 3 случаях в тканях патологоанатомического материала была обнаружена ДНК. При этом в двух случаях выявление IgM антител у матери сопровождалось определением ДНК в тканях ее погибшего ребенка. В медицинской карте одной из матерей есть указания на перенесенное за 4 недели простудное заболевание, сопровождающееся недомоганием, лихорадкой и артралгиями, т.е. симптомами, аналогичными клиническому проявлению парвовирусной В19 инфекции. Таким образом, обнаружение ДНК РВ19 в тканях погибших детей, а также IgM антител у их матерей при наличии клинической симптоматики парвовирусной инфекции позволяет рассматривать РВ19 в этих случаях как причину позднего самопроизвольного аборта и мертворождения.

Еще в 3 из 77 образцов патологоанатомического материала при поздних репродуктивных потерях регистрировалась ДНК РВ19, причем в одном случае с диагнозом водянка плода. Еще в одном случае кроме ДНК РВ19 определялась ДНК цитомегаловируса, что при наличии у плода пороков развития ЦНС позволяет заподозрить именно CMV как причину пороков и гибели плода. К сожалению, серологическое исследование матерей в этой группе не проводилось.

По данным только серологического исследования у 8 женщин, дети которых находились на лечении в отделении реанимации, регистрировались IgM антитела к РВ19.

РАЗДЕЛ 5

ИССЛЕДОВАНИЕ ПАТОЛОГОАНАТОМИЧЕСКОГО МАТЕРИАЛА ОТ ПЛОДОВ И ПОГИБШИХ ДЕТЕЙ

5.1. Выявление антигенов и антител к возбудителям инфекций TORCH группы в крови и патологоанатомическом материале плодов и погибших детей.

Нами в 190 случаях репродуктивных потерь был исследован патологоанатомический материал, который в зависимости от сроков гестации распределился так, как это представлено в таблице 3.26: 10 – самопроизвольных абортов на ранних этапах, 27 – поздних самопроизвольных абортов, 39- прерываний беременности в сроках гестации от 21 до 28 недель по медицинским показаниям (пороки развития и антенатальная гибель плода), 48 - мертворождений, 52 - ранняя детская смертность доношенных и недоношенных детей и 14 случаев детской смертности в возрасте до 1 года (табл. 5.1).

Таблица 5.1

Характеристика репродуктивных потерь по срокам гестации

Сроки и характер репродуктивных потерь		Количество	
		абс.	%
Ранний самопроизвольный аборт		10	5,3
Поздний аборт	самопроизвольный	27	14,2
	по мед показаниям	39	20,5
Мертворождение		48	25,3
Ранняя детская смертность (до 1 мес.)	доношенные	27	14,2
	недоношенные	25	13,2
Детская смертность (>1 мес.)		14	7,4
Всего:		190	100,0

В 130 случаях репродуктивных потерь было проведено комплексное исследование на наличие антител IgM/IgA и IgG классов к цитомегаловирусу, вирусу простого герпеса 1/2, вирусу краснухи, микоплазмам, токсоплазмам, core антигену гепатита В, HBs антигену в крови, а также антигенов – хламидийного и вируса простого герпеса в тканях плодов и погибших детей. В 60 случаях определяли только антигены в тканях.

Антиген вируса простого герпеса определяли в двух пулах: первом, состоящем из тканей печени, почек и селезенки, втором – из тканей легкого и трахеи, а также в отдельных образцах тканей плаценты, сосудов, крови и мозга. Хламидийный антиген определяли в этих же двух пулах, а также отдельно в тканях только плаценты и сосудов. Полученные данные представлены в виде таблиц 5.2, 5.3 и рисунков 5.1 и 5.2.

При определении антител была выявлена значительная серопозитивность к антигенам инфекций TORCH группы, в большей степени к вирусным инфекциям (HSV1/2 – 74,8 %, RUB – 48,0 %, CMV – 46,6 %) и хламидиям – 27,9 %.

Таблица 5.2

Результаты выявления антител к возбудителям группы TORCH в крови плодов/детей

Класс иммуноглобулинов		Число позитивных/число обследованных к антигенам						
		CMV	HSV	Rub	HBV	Chl	Мyc	Toxo
IgM		2/131		1/100	1/77		2/130	6/131
IgA						3/126		
IgG	Всего позитивных	59/ 131	98/ 131	61/ 127	24/ 127	36/ 130	25/ 129	36/ 131
	в т.ч. ≥ 2 раза порог	37/ 131	71/ 131	29/ 127	29/ 128**	13/ 130	10/ 129	20/ 131
Всего положительных результатов		59/ 131	98/ 131	61/ 127		36/ 130	26/ 129	39/ 131

Примечания:

- * IgA для Chl, HBs для гепатита В
- ** HBs+ HBcorIgG для гепатита В

Выявляемость антигенов в органах и тканях составила 50,0 % для HSV и 42,1 % для Chl. В наибольшем проценте оба антигена выявлялись в пуле из тканей печени, почек и селезенки HSV в 46,1 % и Chl в 46,6 %. HSV антиген в 37,9 % случаев определялся в крови, а Chl антиген в 37,7 % в пуле тканей легкого и трахеи. В плаценте Chl и HSV антигены выявлялись в 27,9 % и 11,1 % случаев соответственно.

Таблица 5.3

Результаты выявления антигенов возбудителей группы TORCH в тканях погибших плодов/детей.

Материал:	Антигены HSV		Антигены Chl	
	абс.	%	абс.	%
кровь	47/124	37,9	-	-
мозг	14/162	8,6	-	-
печень+почки+ селезенка	82 /178	46,1	82/176	46,6
плацента	13/117	11,1	34/122	27,9
легкие +трахея	15/112	13,4	66/ 175	37,7
сосуды	7/ 61	11,5	13/49	26,5
всего :	95/190	50,0	80/190	42,1

Примечание: - исследование не проводилось.

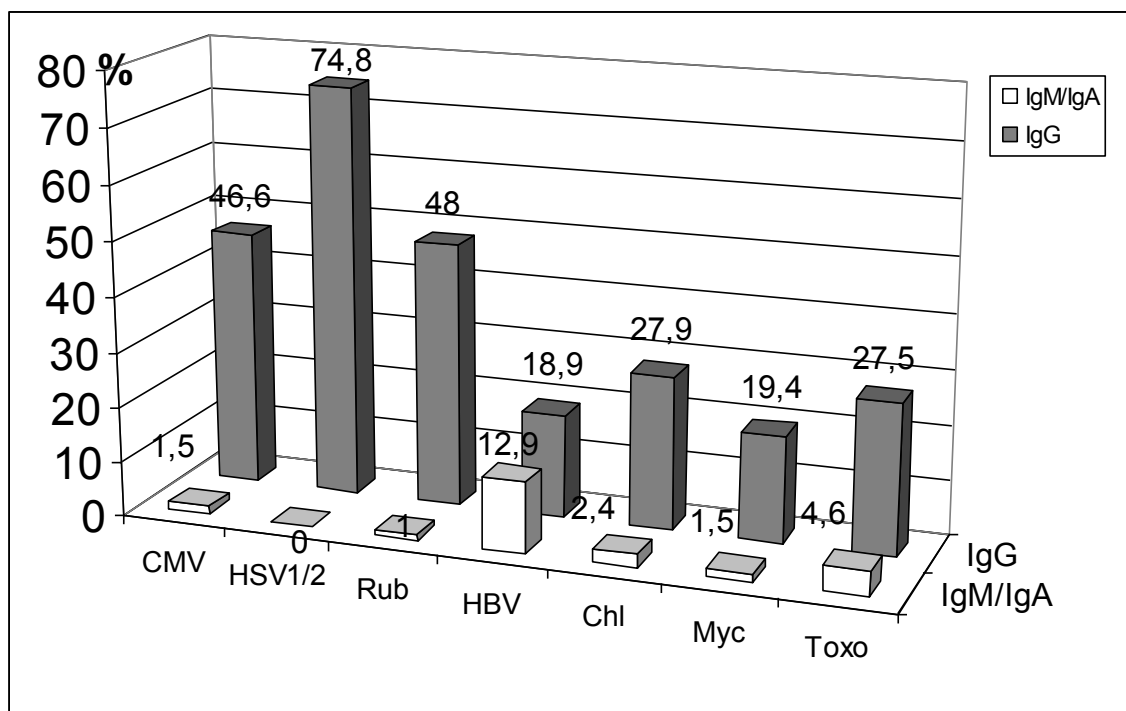


Рисунок 5.1 Процент выявления антител IgA, IgM, IgG классов к инфекциям TORCH группы в крови плодов/ детей

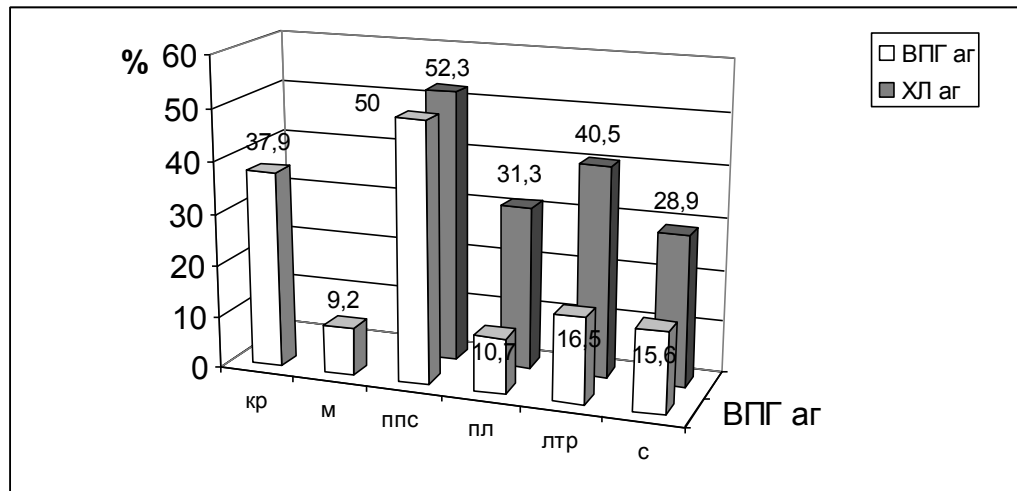


Рисунок 5.2 Процент выявлений HSV и Chl – антигенов в исследуемом патологоанатомическом материале

В таблице 5.4 представлены результаты анализа выявляемости антигенов и антител к изучаемым инфекциям в зависимости от сроков репродуктивных потерь.

Так при СПА обращает на себя внимание наиболее высокая серопозитивность (25,9 %) к антигенам микоплазм, острые формы микоплазменной и токсоплазменной инфекций, а также выявление HSV антигена в тканях.

При АМП, которые чаще всего связаны с пороками развития плода или внутриутробным инфицированием в большом проценте случаев выявлялись герпес и хламидийный антигены в тканях.

В группе М, которая в нашем исследовании является самой многочисленной, хламидийный антиген в тканях выявлялся в 55,3 %.

РДС – наиболее часто регистрируются антитела IgG к CMV и HSV, а также к Т и HBs антиген. В группе РДС-Н - IgG к CMV, КР, Т, а также HSV антиген в крови и тканях.

В группе ДС – чаще регистрируется хламидийная инфекция – IgA, IgG, антигены в тканях.

Таблица 5.4

Результаты выявления антигенов и антител к инфекциям группы TORCH на разных сроках репродуктивных потерь

Вид репродуктивных потерь		РСА	ПА		М	РДС	РДС-Н	ДС
			СПА	АМП				
		абс / %	абс / %	абс / %	абс / %	абс / %	абс / %	абс / %
Вид антигена								
Антиген Chl	в тканях	3 / 30,0	12 / 44,4	23 / 59,0	26 / 55,3	12 / 44,4	12 / 48,0	9 / 64,3
Антиген	в крови	-	7 / 25,9	10 / 25,6	11 / 23,4	7 / 25,9	10 / 40,0	2 / 14,3
HSV	в тканях	1 / 10,0	17 / 63,0	24 / 61,5	18 / 38,3	12 / 44,4	15 / 60,0	6 / 42,9
HBs Ag	в крови	-	4 / 14,8	6 / 15,4	5 / 10,6	3 / 11,1	4 / 16,0	1 / 7,1
antiHBcor	в крови	-	2 / 7,4	4 / 10,3	1 / 2,1	4 / 14,8	2 / 8,0	-
CMV	IgM	-	9 / 33,3	-	1 / 2,1	1 / 3,7	-	-
	IgG	-	18 / 66,7	7 / 17,9	12 / 25,5	14 / 51,9	13 / 52,0	2 / 8,0
HSV 1/2	IgG	-	-	21 / 53,8	22 / 46,8	15 / 55,6	18 / 72,0	1 / 4,0
Rub	IgM	-	-	-	-	-	1 / 4,0	-
	IgG	-	12 / 44,4	11 / 28,2	12 / 25,5	10 / 37,0	13 / 52,0	4 / 28,6
Chl	IgA	-	-	1 / 2,6	1 / 2,1	-	-	1 / 7,1
	IgG	-	7 / 25,9	6 / 15,4	8 / 17,0	6 / 22,2	6 / 24,0	4 / 28,6
Myc	IgM	-	1 / 3,7	1 / 2,6	-	-	-	-
	IgG	-	7 / 25,9	2 / 5,1	9 / 19,1	3 / 11,1	2 / 8,0	2 / 14,3
Toxo	IgM	-	2 / 7,4	2 / 5,1	1 / 2,1	-	1 / 4,0	-
	IgG	-	6 / 22,2	4 / 10,3	6 / 12,8	11 / 40,7	7 / 28,0	2 / 14,3

В таблице 5.5 представлены данные о патологоанатомических диагнозах плодов и погибших детей.

Таблица 5.5

Патологоанатомические диагнозы при репродуктивных потерях

	Диагноз	Абс.	%
Пороки развития	ВПР в т.ч. МВПР	69/ 37	36,5/ 19,6
	Анэнцефалия	5	2,6
	Гидроцефалия	21	11,1
	Др. пороки ЦНС	10	5,3
	Диафрагмальная грыжа,	2	1,1
	пупочная грыжа,	2	1,1
	эмбрион. грыжа	1	0,5
	Пороки ССС	24	12,7
	Гипоплазия легкого	14	7,4
	Гидронефроз,	10	5,3
	поликистоз почек, подковообразная почка	5 3	2,6 1,6
	Атрезия кишечника	3	1,6
	Скелетные аномалии	13	6,9
	Тератома копчика	1	0,5
Половых органов	6	3,2	
Поражения дыхательной системы	Пневмония	54	28,5
	Пневмопатия легких	56	29,6
	Плеврит	4	2,1
Поражения ЦНС	Менингит, венитрикулит, лептоменингит, энцефалит	32	16,9
	ВЖК	4	2,1
Поражения ЖКТ	Фетальный, межуточный гепатит	5 30	2,6 15,9
	Некротизирующий энтероколит	2	1,1
	Перитонит	6	3,2
	Поражения ССС	Миокардит	4
Поражения почек	Нефрит, пиелонефрит	6	3,2

Наиболее часто у погибших плодов регистрировались пороки развития, а среди пороков – пороки ЦНС (19,0 %) – анэнцефалия (2,6%), гидроцефалия (11,1 %), др. (5,3 %), и пороки развития почек – 9,5 % - гидронефроз, поликистоз, подковообразная почка – 5,3 % 2,6 % 1,6 %% случаев соответственно.

Среди инфекционной патологии, послужившей причиной гибели плода/ребенка, чаще регистрировались пневмонии (28,5 %), менингоэнцефалиты (16,9 %), гепатиты: фетальный (2,6 %) и межлечный (15,9 %).

5.1.1. Инфекции группы TORCH при пневмопатиях. При патологии дыхательной системы, которая привела к гибели плода / ребенка, в 29,6 % случаев регистрировались пневмопатии новорожденных. Пневмопатиями новорожденных называют заболевания легких невоспалительной природы, которые являются основной причиной развития синдрома дыхательных расстройств и асфиксии. Чаще возникают у недоношенных детей [179]. Частота данной патологии остается на достаточно высоком уровне – 197,6 на 10000 родившихся живыми, а по мере совершенствования приемов выхаживания детей с экстремально низкой массой тела она увеличивается [180]. Согласно Международной статистической классификации болезней X пересмотра [171], к пневмопатиям относят: ателектазы, отечно-геморрагический синдром, гиалиновые мембраны легких. Этиология и патогенез пневмопатий выяснены недостаточно. Известно, что у недоношенных и в отдельных случаях доношенных новорожденных основной причиной развития пневмопатий является структурно – функциональная незрелость легочной ткани с недостаточностью синтеза сурфактанта. В свою очередь, недостаток сурфактанта обусловлен как незрелостью систем его синтеза, так и повышенным расходом при гипоксии и инфекционной патологии [182-185]. По данным ряда авторов [146, 186], внутриутробная инфекция при различных видах пневмопатии была выявлена в 84,5 % случаев, в т.ч. в виде моноинфекции в 49,5 %, и в виде сочетанного инфицирования в 34,9 % случаев. При этом инфекции группы TORCH – микоплазмы, хламидии, ДНК- и РНК-геномные вирусы были обнаружены в 44,7 %, 13,6 % 34,9 % и 26,2 % случаев соответственно. При наличии пневмопатии антитела к HSV 1/2 определялись в 85,3 %, антиген HSV 1/2 в 59,3%, ДНК HSV 1 и 2 в 41,7 % случаев [187].

Нами были проанализированы данные выявления антител в крови и антигенов в органах и тканях погибших новорожденных при различных видах пневмопатий. Результаты представлены в таблице 5.6.

Таблица 5.6

Регистрация антигенов и антител к возбудителям группы TORCH при различных видах пневмопатии

Форма пневмопатии Что и где выявлено		Ателектаз n = 18		Отечно-геморрагический синдром n = 6		Смешанные (ателектазы, кровоизлияния, гиалиновые мембраны) n = 31		Всего n = 55	
		абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Антиген ХЛ в	тканях	4	22,2	1	16,7	15	47,4	20	36,4
	Л + Тр	5	27,8	3	50,0	12	38,7	20	36,4
Антиген HSV в	крови	1	5,6	1	16,7	6	19,4	8	14,5
	тканях	7	38,9	3	50,0	20	61,5	30	54,5
	Л + Тр	0	0,0	1	16,7	2	6,5	3	5,5
CMV	IgG	7	38,9	4	66,7	9	29,0	20	36,4
HSV	IgG	11	61,1	3	50,0	17	54,8	31	56,4
Chl	IgG	2	11,1	1	16,7	8	25,8	11	20,0
Myc	IgM	1	5,6	0	0,0	0	0,0	1	1,8
	IgG	3	16,7	1	16,7	4	12,9	8	14,5
Toxo	IgG	1	5,6	3	50,0	4	12,9	8	14,5
Rub	IgM	0	0,0	0	0,0	1	3,2	1	1,8
	IgG	4	22,2	2	33,3	14	45,2	20	36,4

Группа детей/плодов с пневмопатиями была разделена на три подгруппы в зависимости от вида пневмопатии: 1 – ателектазы, 2 – отечно-геморрагический синдром, 3 – смешанные (ателектазы, кровоизлияния, гиалиновые мембраны).

Выявлен высокий уровень IgG антител к инфекциям группы TORCH, в большинстве случаев к вирусным антигенам. Так, антитела к вирусам простого герпеса регистрировались в 56,8 %, при этом HSV-антиген чаще всего

выявлялся в органах плода – 54,5 %, в крови – 14,5 %, а непосредственно в ткани легкого и трахеи – 5,5 %. IgG антитела к цитомегаловирусу и вирусу краснухи выявлялись в одинаковом проценте случаев - 36,4 %.

В меньшем проценте случаев регистрировались IgG антитела к бактериально-протозойным инфекциям: к хламидиям в 20,0 % случаев, при этом хламидийный антиген в пуле из кусочков легкого и трахеи, а также в других органах регистрировался в 36,4 %. Положительные результаты тестов по выявлению IgG антител к микоплазмам и токсоплазмам были в 14,5 %. Острые формы инфекции – наличие IgM антител регистрировались к вирусу краснухи и микоплазмам в 1,8 %.

Проведенный анализ серопозитивности в группах с различными видами пневмопатий показал, что при ателектазе регистрировались острые формы микоплазменной инфекции (5,6 %), при отечно - геморрагическом синдроме - IgG антитела к цитомегаловирусу (66,7 %), а при смешанной пневмопатии – IgM к вирусу краснухи (3,2 %).

Антигены – как герпетический так и хламидийный выявлялись во всех исследуемых органах и тканях в большом проценте случаев и при всех видах пневмопатий.. Однако в тканях легкого и трахеи, независимо от вида пневмопатии, чаще регистрировался хламидийный антиген. Так, при ателектазе антиген хламидий выявлялся в 27,8 %, при отечно – геморрагическом синдроме в 50,0 % и при смешанных видах пневмопатий в 38,7 %.

5.1.2. Инфекции группы ТОРСН при задержке внутриутробного развития плода. Синдром задержки внутриутробного роста плода является одной из наиболее частых причин нарушения адаптации новорожденных в неонатальном периоде, высокой перинатальной и младенческой заболеваемости, задержки психомоторного развития ребенка. При внутриутробном инфицировании плода ЗВУР регистрируется в 39 % случаев [150].

В нашем исследовании в 45 случаях регистрировалась задержка внутриутробного развития или гипотрофия плода. Как известно ЗВУР и гипотрофия

плода являются следствием хронической фето-плацентарной недостаточности. Все случаи с задержкой внутриутробного развития /гипотрофией плода были разделены на 2 подгруппы: 1 – с данными морфологического исследования плаценты; 2 – без морфологического исследования плаценты, когда плацента не была прислана для исследования. В свою очередь группа с данными морфологического исследования плаценты была разделена на 3 подгруппы в зависимости от характера поражения фетоплацентарного комплекса: 1 – с инфицированием фетоплацентарного комплекса, 2 – с патологической незрелостью плаценты невоспалительной природы, 3 – с инфицированием фетоплацентарного комплекса и патологической незрелостью плаценты. Данные представлены в виде рисунка 5.3.

Наибольший процент случаев задержки внутриутробного развития/гипотрофии плода (13,4 %) регистрировался при патологии плаценты невоспалительной природы. При этом регистрировалась острая хламидийная инфекция и определялся хламидийный антиген в пуле из тканей печени, почек, селезенки. Кроме того, в крови, тканях печени, почек, селезенки, плаценте выявлялся антиген вируса простого герпеса.

В группе с инфекционным поражением фетоплацентарного комплекса, задержка внутриутробного развития / гипотрофия плода встречались в 8,0 % случаев. При этом обращала на себя внимание высокий уровень антител (IgG) к цитомегаловирусу, хламидиям, токсоплазмам (при отсутствии острых форм инфекции).

В 3 подгруппе, со смешанной патологией плаценты, задержка внутриутробного развития / гипотрофия плода встречались в 3,6 % случаев. При этом в значительном проценте случаев регистрировались IgG антитела к вирусам простого герпеса 1 и 2 типов, краснухи, гепатита В, хламидиям, микоплазмам.

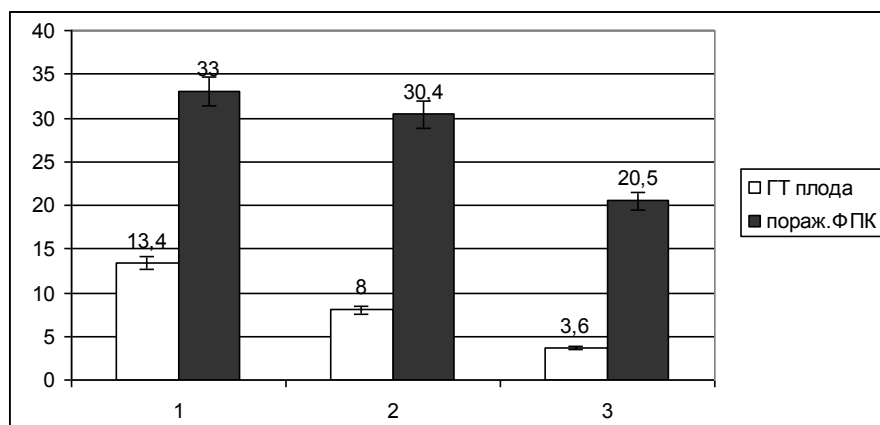


Рис. 5.3. Процент выявляемости ЗВУР/гипотрофии плода при поражении фето-плацентарного комплекса.

1. ХФПН, невоспалительная патология плаценты
2. ХФПН, инфекционное поражение плаценты
3. ХФПН, инфекционная патология + патологическая незрелость плаценты.

В 50,9 % случаев инфекционной патологии плаценты ЗВУР плода регистрировалась в 11,6 % случаев. Поражение плаценты невоспалительного происхождения (33,0 %) привело к ЗВУР плода в 13,4 % случаев. Антитела IgG к антигенам инфекций TORCH группы регистрировались при всех трех формах поражения ФПК, однако антигены – HSV и хламидийный, а также противохламидийные IgA антитела, являющиеся маркером острой инфекции, выявлялись при нарушении ФПК невоспалительной природы.

Таким образом, при репродуктивных потерях выявлена значительная серопозитивность к антигенам инфекций TORCH группы, в большей степени к вирусным инфекциям (вирусам простого герпеса 1/2 – 74,8%, цитомегаловирусу – 46,6 %, краснухи – 48,0 %, гепатита В- 18,9 %) и хламидиям, микоплазмам, токсоплазмам – 27,9 %, 19,4 %, 27,5 % случаев соответственно. Острые инфекции (согласно выявлению IgM и IgA –антител) составили: цитомегаловирус – 1,5 %, краснуха – 1,0 %, хламидии – 2,4%, микоплазмы – 1,5%, токсоплазмы – 4,6 %. Выявляемость антигенов в органах и тканях составила 50,0 % для герпес-антигена и 42,1 % для хламидийного антигена.

. При анализе инфицированности в зависимости от вида репродуктивных потерь было выяснено, что серопозитивность к цитомегаловирусу, вирусу краснухи, вирусу гепатита В, токсоплазмам, а также антиген простого герпеса в крови и тканях чаще регистрировались при ранней детской смертности, в т.ч. и недоношенных детей.; острые формы микоплазменной и токсоплазменной инфекций, и герпес- антиген в тканях – при поздних самопроизвольных абортах. При абортах по медицинским показаниям и при мертворождениях определялся хламидийный антиген в тканях, а в группе погибших детей старше 1 месяца (детская смертность) – острая хламидийная инфекция (IgA антитела) и хламидийный антиген в тканях.

Наиболее часто регистрировались мертворождения - 48 случаев – 25,3 % и поздние аборты по медицинским показаниям в связи с нахождением пороков развития 39 случаев (20,5 %) и/или внутриутробным инфицированием плода – пневмония, менингоэнцефалит, гепатит – 28,5, 16,9, 18,5 % соответственно. Среди пороков внутриутробного развития наиболее частые пороки ЦНС и мочеполовой системы.

5.2. Выявление антигенов и ДНК возбудителей TORCH группы в плаценте.

С момента возникновения беременности возникают и начинают функционировать две взаимозависимые системы: «мать и плод», связующим звеном между которыми является плацента. Вследствие тесной морфофункциональной связи между плодом и плацентой возникло также понятие единой фетоплацентарной системы, а современные методы оценки состояния этой системы позволили разработать критерии фетоплацентарной недостаточности (ФПН). Частота данной патологии за последние десятилетия имеет тенденцию к росту, составляя по данным литературы от 12 до 84 %. [148, 149] Основным клиническим проявлением ФПН является синдром задержки внутриутробного развития плода (ЗВУР), частота которого в настоящее время на Украине составляет до 18 %. Последствиями ФПН могут быть наруше-

ние адаптации новорожденного и дальнейшего развития ребенка, высокая частота поражения ЦНС, а также внутриутробная гибель плода.

Одним из серьезных факторов поражения фетоплацентарной системы, приводящих к развитию хронической ФПН (ХФПН), являются инфекции, объединенные в группу TORCH. К безусловным антенатальным патогенам относятся вирусы краснухи, простого герпеса, Коксаки, гепатита В, цитомегаловирус, аденовирус 7 типа, ВИЧ, а также бактерии: листерии, трепонемы, микобактерии, хламидии и некоторые виды условно-патогенной флоры: стрептококки, стафилококки, E.coli, клебсиеллы; простейшие: токсоплазмы, плазмодии и, наконец, грибы рода Candida [1, 11]. На сегодняшний день 20 - 42,3% перинатально умерших плодов, по данным различных авторов, приходится на матерей, перенесших инфекционные заболевания во время беременности, причем немаловажную роль играют скрытые инфекционные заболевания у матерей. Инфекции во время беременности, в зависимости от гестационного срока, приводят к выкидышу, аборту, мертворождению, порокам развития, церебральным дефектам, а также к острым и хроническим неонатальным заболеваниям. Смерть плода при этом может быть связана как с его инфицированием, так и с инфекционным поражением плаценты, с развитием геморрагического децидуального эндометрита, интоксикацией [26].

Мы провели изучение возможной взаимосвязи формирования фетоплацентарной недостаточности и инфицирования вирусными, бактериальными и протозойными агентами из группы TORCH.

5.2.1. Характеристика исследованного материала. С целью определения возможной корреляционной зависимости между инфекционной патологией и различными морфологическими вариантами фетоплацентарной недостаточности были проанализированы данные гистологического исследования 143 плацент при репродуктивных потерях. В 109 случаях проведено комплексное исследование методом ИФА сывороток крови погибших детей, а также частично (27 человек) их матерей, на наличие антител IgM/IgA и IgG классов к цитомегаловирусу, вирусу простого герпеса 1/2,

вирусу краснухи, парвовирусу В 19, микоплазмам, токсоплазмам, сог антигену вируса гепатита В, и выявление HBs антигена в крови. Во всех 143 случаях с помощью ИФА было проведено также исследование наличия антигенов – хламидийного и вирусов простого герпеса 1 и 2–го типов в крови и тканях различных органов плодов и погибших детей. Антигены вирусов герпеса определяли в образцах тканей мозга, плаценты, сосудов, крови и в пуле, состоявшем из тканей печени, селезенки и почек. Хламидийный антиген определяли в двух пулах состоящих из тканей легкого и трахеи, и из тканей печени, селезенки, почек, а также в тканях плаценты и сосудов. Кроме того, в 75 случаях пулы из всех тканей были исследованы в ПЦР на наличие ДНК цитомегаловируса, вирусов простого герпеса 1 и 2–го типов, парвовируса В 19 и микоплазм.

Дополнительно к обследованию 27 матерей были исследованы сыворотки крови еще 52 женщин с репродуктивными потерями, но без гистологического исследования плацент.

Контролем служила группа из 40 женщин с физиологически протекавшей беременностью и нормальными родами. Все 40 женщин были обследованы на наличие антител и герпетического и хламидийного антигенов в плаценте, было также проведено ПЦР исследование 14 плацент.

В соответствии с анализом патоморфологических данных исследованных плацент полученный материал оказалось возможным разбить на 5 групп.

В первую группу были отнесены дети с нормальной морфологической и гистологической картиной плаценты, без наличия воспалительных изменений, картины незрелости плаценты, либо ФПН. Однако следует отметить, что в 7 из 9 случаев в этой группе это были плаценты от плодов, родившихся во время проведения аборта по медицинским показаниям в связи с наличием МВПР у детей.

Во вторую группу были отнесены дети с выраженной картиной какого-либо варианта патологической незрелости плаценты (вариант эмбриональных

ворсин, вариант гиповаскуляризации, гидropической дегенерации), но без выраженных воспалительных изменений.

В третью группу вошли дети с патологической незрелостью плаценты, сопровождающейся воспалительными изменениями.

Четвертая группа представлена детьми с наличием выраженных воспалительных изменений в плаценте: хориоамнионитами, базальными децидуитами, плацентитами и т.п.

В 5 группу вошли дети, у которых гистологически отмечалась картина хронической фетоплацентарной недостаточности (в 42,3% случаев декомпенсированной, что явилось непосредственной причиной гибели этих детей).

Следует сказать, что из 143 исследованных плацент от погибших детей только в 9 случаях (6,3%) не отмечалось наличия каких-либо аномалий в плаценте и не были выявлены признаки воспаления, в 20 случаях (14,0 %) – регистрировалась морфологическая картина патологической незрелости плаценты, в 59 (41,3 %) – признаки воспаления, в 29 случаях (20,1%) отмечалась сочетанная патология, а в 26 случаях (18,2 %) – регистрировалась ХФПН.

5.2.2. Результаты серологического исследования женщин и детей. При сравнении результатов суммарного исследования сывороток крови 79 женщин с репродуктивными потерями и 40 женщин контрольной группы было показано, что при репродуктивных потерях регистрировался достоверно более высокий процент серопозитивности (наличие IgG антител) ко всем антигенам TORCH группы инфекций, а также только в этой группе отмечались острые формы инфекций, подтвержденные наличием специфических IgM антител, в то время как в контрольной группе ни в одном случае не было зарегистрировано наличия IgM антител (таблица 5.7).

Таким образом, можно предположить, что не только острые формы, но и реактивация хронических инфекций, особенно вирусных, имеет существенное значение в формировании репродуктивных потерь на всех этапах гестации.

Результаты определения антител к возбудителям группы TORCH в сыворотках крови женщин с репродуктивными потерями и при физиологической беременности

Вид антигена	Женщины с физиологической беременностью (n=40)			Женщины с репродуктивными потерями (n=79)			
	IgM	IgG		IgM		IgG	
		абс.	%	абс.	%	абс.	%
CMV	0	23	57,5	9	1,4	61*	77,1
HSV 1/2	0	31	77,5	11**	13,9	78**	98,7
Rub	0	19	47,5	16**	20,3	62*	78,5
PVB 19	0	17	42,5	11**	13,9	52*	65,8
Toxo	0	10	25,0	5	6,3	35	44,3
Chl	0	9	22,5	4	5,1	30	38,0
Myc	0	6	15,0	13**	16,5	35**	44,3
Ur	-	3	7,5	-	-	12	15,2

Примечания:

1. * - разница с показателями контрольной группы достоверна, $p < 0,05$;
2. ** - разница с показателями контрольной группы достоверна, $p < 0,01$;
3. – исследование не проводилось

Для изучения возможной взаимосвязи формирования различных вариантов фетоплацентарной недостаточности и инфицирования вирусными, бактериальными и протозойными агентами из группы TORCH были подвергнуты анализу результаты серологического исследования крови детей и их матерей (таблицы 5.8, 5.9).

Таблица 5.8

**Результаты определения антител к возбудителям инфекций группы TORCH в сыворотках крови погибших детей
в зависимости от патоморфологических изменений в плаценте**

Антиген	I. Плацента без воспалит. изменений (n=9)			II. Патологич. незрелость плаценты (n=15)				III. Плацента с воспалит. измен. (n=47)				IV. Патол. незрелость плаценты с воспалит. измен. (n=13)				V. Хроническая фетоплацент. недостат. (n=18)			
	IgM	IgG		IgM		IgG		IgM		IgG		IgM		IgG		IgM		IgG	
			%	абс	%	абс	%	абс	%	абс	%	абс	%	абс	%	абс	%	абс	%
CMV	0	3	33,3	1	6,7	3	33,3	0	0,0	14/42	33,3	0	0,0	6	46,2	0	0,0	6	33,3
HSV 1/2	0	5*	55,6	1	6,7	11	73,3	0	0,0	31/43	72,1*	0	0,0	12	92,3	0	0,0	14	77,8
Rub	0	4	44,4	0	0,0	6**	40,0	0/41	0,0	14/41	34,2**	0	0,0	6	46,2	0	0,0	13	72,2
Chl	0	3	33,3	0	0,0	1	6,7	1/42	2,4	12/42	28,6	1	7,7	4	30,8	1	5,6	6	33,3
Myc	0	1	11,1	1	6,7	3	20,0	1/43	2,3	7/42	16,7	0	0,0	2	15,4	0	0,0	6	33,3
Toxo	0	4	44,4	2	13,3	2	13,3	2/43	4,7	10/43	23,3	1	7,7	3	23,1	0	0,0	6	33,3
Anti-HBcor	1*	11,1		4		26,7		6*/40		15,0		6		46,2		1*		5,6%	
HBsAg	0	0		2		13,3		2/40		5,0		2		15,4		2		11,1	

Примечания: 1. * - различие с показателем IV группы достоверно

2. ** - различие с показателем V группы достоверно

Таблица 5.9

Результаты определения антител к возбудителям инфекций группы TORCH в сыворотках крови женщин с репродуктивными потерями в зависимости от патоморфологических изменений в плаценте

Антиген	I. Хроническая фетоплацентарная недостаточность (n=8)				II. Патологическая незрелость плаценты (n=5)				III. Плацента с воспалительными изменениями (n=7)				IV. Патологическая незрелость плаценты с воспалительными изменениями (n=7)			
	IgM		IgG		IgM		IgG		IgM		IgG		IgM		IgG	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
CMV	0	0,0	6	75,0	3	60,0	4	80,0	2	28,6	7	100,0	0	0,0	6	85,7
HSV 1/2	0	0,0	8	100,0	0	0,0	5	100,0	1	14,3	7	100,0	1	14,3	7	100,0
Rub	2	25,0	7	7,5	1	20,0	4	80,0	2	28,6	6	85,7	2	28,6	4	57,1
PVB19	1	12,5	3	37,5	1	20,0	3	60,0	1	14,3	6	85,7	1	14,3	5	71,4
Chl (IgA, IgG)	0	0,0	4	50,0	1	20,0	2	40,0	0	0,0	3	42,9	0	0,0	1	14,3
Мyc	1	12,5	3	37,5	1	20,0	1	20,0	0	0,0	3	42,9	0	0,0	2	28,6
Toxo	0	0,0	2	25,0	1	20,0	1	20,0	2	28,6	2	28,6	0	0,0	2	28,6

Примечания 1. * - различие с показателем IV группы достоверно

2. ** - различие с показателем V группы достоверно

Как видно из материалов таблицы 5.8, при отсутствии патоморфологических аномалий в плаценте ни у одного ребенка не выявлялись антитела класса IgM ни к вирусным, ни к бактериальным агентам, кроме того, в большинстве случаев антитела класса IgG также регистрировались в наименьшем проценте, за исключением токсоплазменной инфекции.

Следует сказать, что IgM-антитела к вирусным антигенам регистрировались только в группе детей с патологической незрелостью плаценты, в этой же группе отмечались острые формы микоплазменной и токсоплазменной инфекций. В то же время у детей с воспалительными изменениями в плаценте регистрировались IgM-антитела только к бактериальным агентам, но при этом к антигенам возбудителей всех трех изучаемых инфекций.

Таким образом, можно сделать вывод, что в формировании патологической незрелости плаценты могут иметь значение как острые вирусные, так и бактериальные инфекции, в то время как в формировании воспалительных изменений в большей степени участвуют бактериальные возбудители. Что же касается уровней IgG-антител, то практически ко всем инфекциям группы TORCH наиболее высокие проценты регистрировались у детей с сочетанной патологией плаценты – наличием патологической незрелости и воспаления, а также с хронической фетоплацентарной недостаточностью. Так, уровни IgG к HSV 1/2 и HBsAg антигену составили в группе детей с сочетанной патологией 92,3 % и 46,2 % соответственно и были достоверно выше (от $p < 0,01$ до $p < 0,05$), чем в других группах. Уровень IgG антител к вирусу краснухи составил 72,2% в группе детей с ХФПН и также был достоверно выше (от $p < 0,01$ до $p < 0,05$), чем во всех остальных.

Следует отметить, что в большинстве случаев существовала зависимость между результатами обследования матерей и детей. В тех случаях, когда у матери выявлялись антитела класса IgM, у ребенка определялись либо антигены возбудителя, либо его ДНК, либо также выявлялись антитела класса IgM. Были также и исключения, например, все 100 % женщин были инфицированы вирусами простого герпеса, однако, IgM антитела отмечались только

в 2 группах (с воспалительными изменениями в плаценте и наличием смешанной патологии - воспаления и патологической незрелости плаценты), тем не менее, ДНК возбудителя из тканей плодов выделялась даже тогда, когда IgM антитела не регистрировались ни у ребенка, ни у матери. Это могло свидетельствовать о реактивации латентного процесса с возможным инфицированием плаценты и плодов. Следует сказать, что в группах с воспалительными изменениями в плаценте, регистрировались не только IgM антитела, но и находили антигены вируса непосредственно в плацентах.

Это же касалось и хламидийной инфекции, при отсутствии IgA антител у матерей практически во всех группах регистрировался хламидийный антиген в тканях у детей, причем в достаточно большом проценте случаев, а в группе с воспалительными изменениями антиген был найден в плаценте.

Нужно отметить, что у женщин всех групп регистрировались острые формы краснушной и парвовирусной инфекций, однако при наличии воспалительных изменений в плацентах у них достоверно чаще ($p < 0,05$) регистрировались антитела класса IgG к парвовирусу B19.

В таблице 5.10 представлены результаты выявления антигенов и ДНК вирусных и бактериальных возбудителей в зависимости от патоморфологических изменений в плаценте.

Следует сказать, что в крови у погибших детей в значительно меньшем проценте случаев по сравнению с матерями выявлялись как антитела класса IgM, так и антитела класса IgG, даже в случае острого течения инфекционного процесса, подтвержденного выявлением антигенов и ДНК инфекционных агентов в тканях плодов, что связано, по-видимому, с имеющейся незрелостью иммунной системы. В таблице 5.10 наряду с антителами различных классов, определенных у матери, показано количество антигенов и ДНК изучаемых патогенов, выявленных в тканях и крови детей. Высокая степень корреляции полученных результатов подчеркивает необходимость параллельного обследования матери и погибшего ребенка и важность его в диагностике и расшифровке причин репродуктивной потери.

Таблица 5.10

Число случаев выявления антигенов и ДНК возбудителей группы TORCH в органах погибших детей и плаценте при перинатальных потерях (число выявленных/число исследованных)

Группы обследованных	CMV	PV B19	HSV		Мyc	Chla		
	ДНК	ДНК	ДНК	антиген в органах	антиген в плаценте	ДНК	антиген в органах	антиген в плаценте
Женщины с физиологической беременностью (n=40)	0/14	0/14	2/14	-	1/40	0/140	-	2/40
	0	0	14,3 %	-	2,5 %	0	-	5,0 %
Женщины с репродуктивными потерями (n=143)	13/75	4/75	25/75	80/124	15*/124	10/75	72/124	34*/124
	17,3	5,3	33,3	64,5	12,1	13,3	58,1	27,4
Плацента без патологии (n=9)	0/2	0/2	0/2	4/6	0/6	0/2	5/6	2/6
	0	0	0	66,7	0	0	-	-
Патологическая незрелость плаценты (n=20)	2/11	1/11	4/11	10**/18	3/18	1/11	10/18	4/18
	18,2	9,1	36,4	55,6	16,7	9,1	55,6	22,2
Патологическая незрелость плаценты с воспалительными изменениями (n=29)	3/19	0/19	5/19	19/27	2/27	2/19	7/27	3/27
	15,8	0	26,3	70,1	7,4	10,5	25,9	11,1
Плацента с воспалительными изменениями (n=59)	6/28	3/28	10/28	27**/51	8/51	4/28	33/51	21***/51
	21,4	10,7	35,7	52,9	15,7	14,3	64,7	41,2
ХФПН (n=26)	2/15	0/15	6/15	20/22	2/22	3/15	17/22	4/22
	13,3	0	40,0	90,9	9,1	20,0	77,3	18,2

Примечание: 1. * - $p < 0,05$ по сравнению с группой женщин с физиологической беременностью,
 2. ** - $p < 0,01$ по сравнению с показателями группы с ХФПН,
 3. *** - $p < 0,01$ по сравнению с патологической незрелостью плаценты.

Следует сказать, что ни в одной из 14 исследованных плацент женщин контрольной группы не было выявлено ДНК цитомегаловируса, парвовируса В 19, микоплазм, в 2-х случаях была выявлена ДНК вируса простого герпеса (14,3 %), в то время как в группе женщин с репродуктивными потерями эти показатели составили 17,3; 5,3; 13,3 и 33,3 %% соответственно, однако, разница оказалась статистически недостоверной ($0,05 < p < 0,1$), что, по-видимому, обусловлено недостаточным количеством исследований в контрольной группе. При этом достоверно чаще регистрировались антигены вирусов простого герпеса ($p < 0,05$) и хламидийный антиген ($p < 0,01$) в плаценте женщин с репродуктивными потерями.

При анализе результатов в каждой группе было показано, что ДНК вирусов чаще определялись при патологической незрелости плаценты и наличии воспалительных изменений в плаценте. Однако, ДНК герпесвирусов, а особенно их антигены, достоверно чаще определялись в случаях сформированной хронической фетоплацентарной недостаточности. Интересно отметить, что в 5 из 6 позитивных ПЦР исследований гистологически была описана декомпенсированная ХФПН, приведшая к гибели плода.

Что же касается бактериальных агентов, то здесь наблюдалась достаточно четкая закономерность в выявлении антигенов и ДНК возбудителей. Например, ДНК микоплазм в наименьшем проценте случаев выявлялась при патологической незрелости плаценты (9,1 %), затем по нарастающей - 10,5 % при патологической незрелости с элементами воспаления, 14,3 % - при наличии только воспалительных изменений и 20,0 % при ХФПН. Приблизительно такая же картина отмечалась и при выявлении хламидийного антигена, при этом с достоверностью $p < 0,01$ антиген выявлялся чаще в плаценте с воспалительными изменениями, чем в плаценте с патологической незрелостью. Следует вспомнить, что и антитела класса IgM к бактериальным антигенам выявлялись именно в группах детей с воспалительными изменениями в плаценте.

Таким образом, проведенные исследования позволяют заключить, что инфекции группы TORCH имеют существенное влияние на формирование репродуктивных потерь на всех сроках гестации.

В группе женщин с перинатальными потерями достоверно чаще регистрируются острые формы этих инфекций, а также отмечаются значительно более высокие уровни серопозитивности.

У женщин с различными вариантами фетоплацентарной недостаточности достоверно чаще, чем у женщин с физиологической беременностью в плаценте регистрировались антигены вирусов простого герпеса и хламидийный антиген, а также в 17,3; 5,3; 13,3 и 33,3 %% случаев выявлялась ДНК цитомегаловируса, парвовируса В 19, микоплазм и вирусов простого герпеса 1-го и 2-го типов. Репродуктивные потери формируются не только за счет инфицирования и повреждения плода, но и за счет формирования различных вариантов фетоплацентарной недостаточности.

При отсутствии морфологических и гистологических аномалий в плаценте у плодов в крови не регистрировались антитела класса IgM к возбудителям инфекций группы TORCH, а в плаценте не выявлялись ДНК возбудителей.

При патологической незрелости плаценты чаще регистрируются острые вирусные и бактериальные инфекции, а при наличии воспалительных изменений в плаценте - только острые бактериальные инфекции.

5.3 Обоснование схемы диагностики возбудителей группы TORCH в патологоанатомическом материале

5.3.1. Характеристика патологоанатомического материала. Был обследован патологоанатомический материал в 243 случаях репродуктивных потерь. Характеристика репродуктивных потерь в зависимости от сроков гестации представлена в таблице 5.11.

В 139 случаях в крови погибших детей определяли IgA, IgM и IgG антитела к цитомегаловирусу, вирусам простого герпеса 1 и 2 типов, вирусу краснухи, хламидиям, микоплазмам и токсоплазмам.

В 243 случаях перинатальных потерь в тканях и органах плодов и детей, а также в абортном материале, определяли антигены вируса простого герпеса 2 типа и хламидий. В 33 случаях антигены определяли в образцах тканей мозга, печени, селезенки, почек, легких, трахеи, плаценты.

Таблица 5.11

Характеристика репродуктивных потерь по срокам гестации

Сроки и характер репродуктивных потерь		К-во	%%
Ранний самопроизвольный аборт		33	13,6
Поздний аборт	самопроизвольный	35	14,4
	по мед показаниям	52	21,4
Мертворождение		50	20,6
Ранняя детская смертность (до 1 мес.)	Доношенные	31	12,8
	Недоношенные	29	11,9
Детская смертность (>1 мес.)		13	5,3
Всего:		243	100

В 177 случаях – в 2 пулах, состоящих из тканей печени, почек, селезенки и легких и трахеи, а также в плаценте. Кроме того, антиген вируса простого герпеса 2 типа выявляли в крови погибших плодов /детей.

В 128 случаях репродуктивных потерь (в т.ч. в 18 соскобах из полости матки при замершей беременности) ткани и органы плода /ребенка обследовались на наличие ДНК цитомегаловируса, вирусов простого герпеса 1 и 2 типов, парвовируса В 19, микоплазм и токсоплазм.

В 35 случаях при помощи реакции прямой иммунофлюоресценции в мазках – отпечатках на стекле выявляли антигены хламидий и микоплазм. В 13 случаях выявляли в мазках – отпечатках легких, печени плодов /детей и

плаценте, в 6 случаях – в абортном материале, в 16 – в соскобах, взятых из шейки матки и уретры женщин с репродуктивными потерями.

В 68 случаях (в т.ч. в 28 – репродуктивных потерь на ранних сроках) параллельно с патологоанатомическим материалом от детей, были обследованы женщины, перенесшие репродуктивные потери. В сыворотке крови женщин определяли антитела IgM и IgG классов к цитомегаловирусу (CMV), вирусам простого герпеса 1-го и 2-го типов (HSV 1/2), краснухи (Rub) и парвовирусу В19 (PB19), микоплазмам, токсоплазмам, IgA и IgG антитела к хламидиям и IgG антитела к уреоплазмам.

5.3.2. Диагностическая значимость параллельного выявления антител к возбудителям группы TORCH у женщин и детей. Анализ серопозитивности к антигенам возбудителей из группы TORCH при параллельном обследовании крови 22 матерей и их плодов (табл. 5.12) позволил установить, что как IgM так и IgG антитела регистрировались в крови погибших детей в 2 – 3 раза

Таблица 5.12

Результаты параллельного выявления антител к антигенам TORCH группы в крови у погибших плодов / детей и их матерей.

	Положительные результаты выявления антител					Случаи совпадения выявления Ig в крови матери и плода	
	класс антител	в сыворотке женщин (n = 22)		в крови их детей (n = 22)			
		абс.	%%	абс	%%	абс	%%
CMV	IgM	3	13,6	1	4,5	1	4,5
	IgG	21	95,5	10	45,5	10	45,5
HSV 1/2	IgM	3	13,6	1	4,5	0	0
	IgG	21	95,5	18	81,8	18	81,8
Rub	IgM	3	13,6	0	0	0	0
	IgG	16	72,7	7	31,8	7	31,8
Chl	IgA	2	9,1	1	4,5	0	0
	IgG	10	45,5	3	13,6	3	13,6
Myc	IgM	2	9,1	0	0	0	0
	IgG	6	27,3	2	9,1	2	9,1
Toxo	IgM	2	9,1	1	4,5	1	4,5
	IgG	9	40,9	5	22,7	5	22,7

меньшем проценте случаев, чем у их мам.

Известно, что IgG антитела проникаемы для плацентарного барьера [188, 189] и в большинстве случаев регистрировались именно материнские антитела. С другой стороны, во всех 22 исследованных случаях репродуктивные потери произошли после 26 недели (а в 7 случаях это были мертворождения доношенных детей) т.е. тогда, когда иммунная система плода уже способна к полноценному специфическому ответу на антигены инфекционных возбудителей. Учитывая высокий уровень серопозитивности матерей к антигенам возбудителей TORCH группы и персистентный характер течения большинства из этих инфекций [190 - 192] можно предположить, что нахождение только высоких уровней IgG антител у плода к этим возбудителям в нашем исследовании может указывать на большую вероятность инфицирования плода.

IgM антитела одновременно в крови матери и плода были обнаружены в 1 случае (к цитомегаловирусу), хотя IgM антитела регистрировались в крови женщин ко всем возбудителям, а у детей – за исключением вируса краснухи и микоплазм. Вместе с тем, патологоанатомические диагнозы у детей в большинстве случаев, не позволяли исключить внутриутробную инфекцию. Отсутствие IgM антител даже в случае развития инфекционного процесса у плода можно объяснить во-первых незрелостью иммунной системы плода, во-вторых, если инфицирование происходит на ранних сроках, может развиться иммунологическая толерантность к антигенам возбудителей. Кроме того, инфекционные антигены могут быть частично заблокированы материнскими антителами [189, 193].

На основании вышесказанного можно сделать вывод, что при всей важности серологической диагностики (определение антител в крови) данный метод можно использовать только в комплексе диагностических методов, преимущественно для обследования женщин с репродуктивными потерями. Кровь для исследования следует брать в срок до 2 недель после произошедшего выкидыша или мертворождения, а также до выполнения назна-

чений по лечению. Диагностика внутриутробной инфекции у плодов или погибших новорожденных только серологическим методом малоинформативна и редко может служить основанием для постановки окончательного диагноза.

5.3.3. Результаты выявления антигенов возбудителей группы TORCH в патологоанатомическом материале. В 33 случаях при репродуктивных потерях антигены вируса простого герпеса и хламидий определяли в образцах тканей мозга, печени, селезенки, почек, легких, трахеи, плаценты. Анализ поорганной выявляемости антигенов простого герпеса 2 типа и хламидий в тканях печени, селезенки, почек, легких и трахеи представлен в таблице 5.13.

Таблица 5.13

Анализ поорганной выявляемости антигенов простого герпеса 2 типа и хламидий в патологоанатомическом материале

Материал		n	печень	почки	селезенка	n	легкие	трахея
HSV 1/2	Только в одном органе	10 / 47,6 %	5	1	4	7 / 100%	2	5
	Одновременно в нескольких органах	11 / 52,4 %	7	8	10			
ChI	Только в одном органе	3 / 27,3 %	2	1		4 / 50 %	1	3
	Одновременно в нескольких органах	8 / 72,7 %	6	7	7	4 / 50 %	4	4

Антиген простого герпеса 2 типа регистрировался в тканях печени, селезенки и почек в 21 (63,6 %) случае, а в тканях легких и трахеи – в 7 (21,2 %). Хламидийный антиген в тканях печени, селезенки и почек выявлялся в 11 (33,3 %) случаях, в тканях легких и трахеи – в 8 (24,2 %).

В 52,4 % случаев выявления герпес антигена и в 72,7 % выявления хламидийного антигена в тканях печени, селезенки и почек, а также в 50,0 % случаев выявления хламидийного антигена в тканях легких и трахеи, антигены одновременно регистрировались в тканях двух или трех органов. На основании полученных данных было решено проводить определение антигенов в 2 пулах из кусочков органов: 1 – печени, почек и селезенки и 2 – легких и трахеи.

В 80 случаях репродуктивных потерь проводилось комплексное определение антигенов простого герпеса 2 типа и хламидий в тканях плодов и погибших детей и антител к ним в крови (табл. 5.14 и 5.15). Герпес-антиген был выявлен в 55 случаях (68,8 %). Из них в 37 случаях (67,3 %) при обнаружении антигена в тканях, в крови детей/плодов выявлялись антигерпетические IgG антитела. В 18 случаях (32,7 %) выявлялся только герпес-антиген.

Таблица 5.14

Частота выявления герпес-антигена в исследуемых органах

ОРГАНЫ						Случаи выявления	
						Положительные	Отрицательные
КРОВЬ						8	8
	ППС					8	6
КРОВЬ	ППС					6	2
КРОВЬ	ППС	СОС				4	
КРОВЬ	ППС		ПЛ			2	
КРОВЬ	ППС		ПЛ	МОЗГ		1	
КРОВЬ		СОС				1	
КРОВЬ				МОЗГ		1	
	ППС			МОЗГ	ЛТР	1	
	ППС				ЛТР		1
	ППС	СОС				1	
		СОС				1	
			ПЛ			1	1
				МОЗГ		2	
ИТОГО:						37	18

Частота выявления хламидийного антигена в исследуемых органах

ОРГАНЫ				Есть обследование на антитела		Без обследования на антитела
				положительные.	отрицательные	
ППС				4	4	1
ППС	ЛТР			5	7	2
ППС	ЛТР	ПЛ		3	3	2
ППС	ЛТР		СОС	4		1
ППС	ЛТР	ПЛ	СОС	2	2	
ППС		ПЛ		1	3	
ППС			СОС	1		
	ЛТР			1	6	5
	ЛТР	ПЛ	СОС	1		
	ЛТР	ПЛ			3	2
	ЛТР		СОС		1	
		ПЛ			3	
ИТОГО:				22	32	13

Причем в 15 исследованиях - в одном из органов и в 3 исследованиях – в двух органах (83,3 % и 16,7 % соответственно). Только антитела к вирусу простого герпеса регистрировались в 16 случаях (20 %).

Хламидийный антиген был обнаружен в 54 случаях (67,5%). Положительные значения антител к хламидиям регистрировались в 24 случаях (30,0 %), при этом в 8 – это были антитела IgA или IgG антитела в высоких титрах. В 22 случаях (41,7 %) в тканях плодов был обнаружен антиген хламидий и одновременно в крови – антитела к ним.

В 32 случаях (59,3%) при регистрации хламидийного антигена, антитела к нему в крови не определялись.

Проанализировав выявляемость антигенов в органах и тканях, мы пришли к выводу, что в 72,3 % случаев хламидийный антиген был найден в 2-х и более органах или в обоих пулах, что подтверждается параллельным выявлением противохламидийных антител в сыворотке крови. Если выявлялся только антиген в тканях, то чаще только в одном или двух органах что может

свидетельствовать либо о ложноположительных реакциях, либо незрелости гуморального ответа плода.

Важно отметить, что оба антигена наиболее часто выявлялись в пуле из тканей печени, почек и селезенки. Герпес-антиген в высоком проценте случаев регистрировался в крови, а хламидийный антиген – в пуле из тканей легкого и трахеи. Поэтому мы можем рекомендовать именно эти комбинации из органов для выявления герпес- и хламидийного антигенов.

В 35 случаях антигены хламидий и микоплазм определяли в мазках отпечатках при помощи реакции прямой иммунофлюоресценции. В 6 случаях антигены выявляли в мазках – отпечатках соскобов из полости матки у женщин с замершей беременностью, в 17 – в соскобах из уретры и цервикального канала женщин с перинатальными потерями, в 12 случаях – в мазках – отпечатках патологоанатомического материала – легких, плаценты, печени. Результаты представлены в таблице 5.16.

Таблица 5.16

Результаты выявления хламидийного и микоплазменного антигенов в РПИФ

Антиген	Исследуемый материал (n = 35)				
	абортный материал (n = 6)	соскоб из уретры, цервикального канала (n=17)	мазки-отпечатки		
			легких (n = 11)	плаценты (n = 6)	печени (n = 2)
Хламидий	3 – 50,0	5 – 29,4	1 – 16,7	2 – 18,2	1 – 50,0
Микоплазм	5 – 83,3	1 – 5,9	1 – 16,7	5 – 45,5	1 – 50,0

В наибольшем проценте случаев антигены хламидий и микоплазм при помощи РПИФ выявлялись в соскобах из полости матки у женщин с замершей беременностью – 50,0 и 83,3 % случаев соответственно. Однако, в 3 подгруппах исследуемого с помощью РПИФ материала – абортный материал, соскобы из половых органов женщин с перинатальными потерями и мазки-отпечатки органов погибших детей /плодов – количество наблюдений немногочисленно и позволяет сделать лишь предварительные выводы о значении

данного метода в диагностике при репродуктивных потерях. Кроме того, сама методика определения антигенов, в особенности в патологоанатомическом материале, требует дополнительного, более углубленного подхода.

ДНК цитомегаловируса, вирусов простого герпеса, парвовируса В 19, микоплазм и токсоплазм определяли в 128 случаях репродуктивных потерь. В 18 случаях материалом для исследования были соскобы из полости матки у женщин при замершей беременности на ранних сроках, в 110 – пулы из органов погибших детей / плодов – мозга, печени, селезенки, почек, легких, трахеи и плаценты. Результаты обнаружения ДНК в патологоанатомическом материале представлены в таблице 5.17.

Таблица 5.17

**Частота обнаружения ДНК возбудителей TORCH группы
в патологоанатомическом материале**

ДНК возбу- дителя	Вид материала			
	в абортном материале (n=18)		в пуле из органов (n=110)	
	абс.	%	абс.	%
CMV	7	38,9	18	16,4
HSV 1/2	7	38,9	37	33,6
PB 19	0	0,0	6	5,5
Мус	7	38,9	15	13,6
Тохо	1	5,6	0	0,0

ДНК всех возбудителей из группы TORCH, за исключением ДНК парвовируса В19, в большем проценте случаев была выявлена в соскобах из полости матки у женщин с замершей беременностью на ранних сроках гестации. Это может свидетельствовать о значении этих возбудителей в инфицировании плодного яйца на ранних сроках, когда плацентарный барьер еще не сформирован. Кроме того, соскобный материал был обследован в достаточно короткий срок после произведенного аборта, т.е. время от выделения ДНК и постановки реакции составило в среднем 1 месяц.

Несмотря на то, что в большинстве из 110 случаев гибели плода /ребенка, в патологоанатомических заключениях содержатся сведения об инфицировании фетоплацентарного комплекса и /или пороках внутриутробного развития процент выявления ДНК всех возбудителей TORCH группы был ниже по сравнению с процентом выявления ДНК в абортном материале. Это можно объяснить тем, что при инфицировании на поздних сроках беременности плацента непроницаема для многих антигенов, в т.ч. инфекционных возбудителей, и, не смотря на то, что происходит инфицирование плодных оболочек, ткани плода остаются стерильными [194], а плод погибает в связи с несостоятельностью плаценты как жизнеобеспечивающего органа [5]. С другой стороны, важную роль играют сроки и способы выделения и хранения ДНК из патологоанатомического материала. В нашем исследовании выделенная из патологоанатомического материала от погибших детей ДНК, в отличие от ДНК, выделенной из абортного материала, хранилась при температуре -36° градусов в течение года, что могло привести к ее деградации [195-199].

Был проведен сравнительный анализ выявляемости возбудителей из группы TORCH и антител к ним у женщин с репродуктивными потерями и в патологоанатомическом материале погибших детей разными методами (таблица 5.18). У женщин определяли антитела IgM и IgG классов к цитомегаловирусу, вирусу простого герпеса, парвовирусу В19, микоплазмам и токсоплазмам. В тканях плодов методом ПЦР выявляли ДНК этих же патогенов, а также антиген вируса простого герпеса методом ИФА. Несмотря на высокие показатели серопозитивности и наличие острых форм этих инфекций у женщин, параллельное обнаружение ДНК в патологоанатомическом материале было в небольшом количестве случаев, что, по нашему мнению, связано с условиями хранения патологоанатомического материала. Так, при регистрации антител IgM к CMV у женщин ДНК у плода выявлялась в 5 случаях, при HSV - 4, PB19 – 2, Мус – 8 случаях, а при регистрации антитела IgM к токсоплазмам ДНК в тканях плодов вообще выявлена не была.

Выявление возбудителей инфекций группы TORCH в патологоанатомическом материале от погибших детей и в крови их матерей

Возбудитель	Класс антител	Диагностический метод					
		ИФА				ПЦР	
		АГ у женщин n = 56		АГ в п/анат. материале n=56		в пат/анатом. материале n=56	
		абс.	%	абс.	%	абс.	%
CMV	IgM	7	12,5			15	26,8
	IgG	45	80,4				
HSV 1/2	IgM	6	10,7	27	48,2	20	35,7
	IgG	56	100,0				
PB 19	IgM	8	14,3			3	5,4
	IgG	36	64,3				
Мус	IgM	8	14,3			11	19,6
	IgG	23	41,1				
Тохо	IgM	4	7,1			1	1,8
	IgG	21	37,5				

Полученные результаты свидетельствуют о том, что на современном этапе решение вопроса об участии того или иного возбудителя при внутриутробной инфекции и /или пороках развития плода требует комплексного подхода с учетом анамнестических и инструментальных данных матери, а также лабораторного обследования не только женщин, перенесших репродуктивные потери, но и тканей погибшего плода.

5.3.4. Практические рекомендации по исследованию патологоанатомического материала на наличие возбудителей TORCH группы. На основании анализа данных анамнеза, патологоанатомического заключения и данных лабораторного обследования женщин с репродуктивными потерями и патологоанатомического материала от их погибших плодов/детей разработаны критерии отбора пары «мать – плод» для комплексного лабораторного обследования в случаях репродуктивных потерь с высоким риском внутриутробного инфицирования плода инфекциями группы TORCH. В связи с тем, что такое обследование достаточно дорогостояще, не оплачивается государственной или страховой

медициной, необходимо четко обозначить показания для его проведения, при этом необходимо учитывать как данные женщины, так и погибшего плода. Также следует учесть что, не взирая на различия возбудителей, поражающих плод, клинико-морфологические изменения часто не имеют выраженной специфичности, поэтому квалифицированная лабораторная диагностика в таких случаях имеет ведущее значение.

При отборе женщин с высоким риском внутриутробного инфицирования плода возбудителями из группы TORCH необходимо учитывать следующие положения:

- наличие осложненного акушерско-гинекологического анамнеза в прошлом (преждевременные прерывания беременности или замершая беременность на разных сроках гестации; многочисленные искусственные аборт с осложненным послеабортным периодом; гибель плода или ранняя детская смертность; осложненное течение послеродового период в предыдущих родах);

- наличие в семье детей с пороками развития органов и систем, особенно ЦНС (микроцефалия, микрофтальмия, слепота, глухота), детей-инвалидов (ДЦП, задержка психического развития, др. патология);

- осложненное течение настоящей беременности: угроза прерывания беременности или преждевременных родов, плацентарная недостаточность, хроническая гипоксия плода и/или задержка внутриутробного развития плода, патология околоплодных вод: маловодие, многоводие, преждевременное излитие околоплодных вод, аномалия родовой деятельности и последа; хирургическая коррекция истмико-цервикальной недостаточности;

- наличие проявлений инфекционной патологии на протяжении настоящей беременности: ОРВИ – подобных заболеваний, конъюнктивитов, лихорадки, лимфаденитов, «аллергических» высыпаний, а также урогенитальных инфекций у женщины и ее партнера (воспалительные заболевания матки, придатков, кольпит, уретрит, пиелонефрит), а также хроническая экстрагени-

тальная патология – ЦНС, дыхательной системы, желудочно-кишечного тракта и др;

Заключения при патологоанатомическом обследовании плода:

- внутриутробное инфицирование плода – (сепсис, пневмония, энцефалит, гепатит и др.) или плодных оболочек и последа – хориоамнионит, виллузит, децидуит, плацентит и т.д.;

- врожденные пороки развития;

- разные варианты патологической незрелости плаценты.

Материал для исследования:

Сыворотка крови женщин, взятая не позднее 2 недель после потери беременности; соскобный материал из шейки матки, заднего свода влагалища, уретры; абортный материал; кровь, кусочки органов плода – печень, почки, селезенка, легкие, трахея, мозг, плацента; мазки – отпечатки из тканей плода.

Рекомендованные методы лабораторной диагностики и их показатели при разных вариантах течения инфекционного процесса у матери и плода:

ИФА – определение IgA, IgM и IgG антител к антигенам возбудителей TORCH группы в сыворотке крови женщин и детей, а также антигенов возбудителей в крови, абортном материале, пуле органов плода;

РИФ – определение антигенов возбудителей в соскобном материале у женщин и мазках-отпечатках из органов плодов;

ПЦР – определение ДНК- РНК возбудителей в соскобах, абортном материале, крови и пуле из органов плода.

Острая инфекция у матери: наличие IgA, IgM антител или низкоавидных IgG антител (индекс авидности <30-40 % в зависимости от тест-системы) к антигенам возбудителей, наличие антигенов и нуклеиновых кислот возбудителей в соскобах, абортном материале.

Латентная инфекция у матери: наличие высокоавидных IgG антител к антигенам возбудителей (индекс авидности <60-70 % в зависимости от тест-системы).

Реактивация инфекции у матери: наличие IgM антител, высокоавидных IgG антител к антигенам возбудителей, возможно антигенов или нуклеиновых кислот возбудителей.

Острая инфекция плода - наличие ДНК – РНК (ПЦР) и/или антигенов возбудителей (ИФА, РИФ) в крови – органах плода, реже наличие IgM или низкоавидных IgG.

По результатам исследования наиболее экономичным, в то же время оптимальным и достаточным для диагностики инфекций TORCH группы у женщин может считаться определение антител IgA, IgM и IgG классов к антигенам возбудителей (ИФА), с определением авидности в случае необходимости.

Параллельное обследование крови плодов малоинформативно, поскольку в значительно меньшем проценте случаев в сравнении с матерями выявляются антитела класса M, так и антитела класса G, даже в случае острого течения инфекционного процесса, подтвержденного выявлением антигенов и ДНК инфекционных агентов в тканях плодов, что связано, возможно, с выраженной незрелостью иммунной системы.

Определение хламидийного и герпес-антигенов проводится в стерильно отобранных свежих образцах, предварительно обработанных раствором для разведения образцов (фосфатно-солевой буфер), который входит в состав тест-системы. При необходимости образцы могут храниться при температуре 2 – 8 С на протяжении недели или с большим сроком хранения при температуре -20 С.

Исследования по выявлению антигенов вируса герпеса и хламидий в секционном материале показали, что в большинстве случаев герпес - антиген выявлялся в крови (37,9 %), а также пуле паренхиматозных органов “печень-почки-селезенка” (50,0 %), а антигены хламидий - в пулах “печень-почки-селезенка” (52,3 %) и “легкие-трахея” (40,5 %). Однако результаты зависели от сроков и условий хранения материала, кроме того, достаточно частыми были случаи как ложнопозитивных, так и ложнонегативных результа-

тов (по отношению к ПЦР, как референс-методу), что, требует дальнейшей оптимизации метода для работы с патологоанатомическим материалом.

Наиболее чувствительным и специфичным методом при исследовании секционного и абортного материала на наличие инфекционных агентов, является метод ПЦР. Позитивные результаты исследования плодов в высоком проценте случаев коррелировали с выявлением IgM антител в крови матери (до 66,7 % в зависимости от инфекционного агента), тогда как при негативных результатах ПЦР IgM у матерей выявлялись до 13,3 % случаев.

Предлагается использовать как исследуемый материал пул из кусочков печени, почек, селезенки, трахеи, легких, мозга (при выявлении ДНК токсоплазм), а также плаценту. Гомогенат образцов помещают в стандартный реагент для выделения ДНК из биопроб. При необходимости, исследуемый материал может храниться: - до этапа выделения ДНК при температуре $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ не больше месяца; выделенная ДНК может храниться при температуре $+2+8\text{ }^{\circ}\text{C}$ до месяца, или при $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ – 6-8 месяцев.

Наивысшая степень корреляции полученных результатов у матери и плода достигается только при комплексном обследовании разными методами, что подчеркивает необходимость именно такого подхода к параллельному обследованию матери и погибшего плода/ребенка.

Заключение к разделу 5.

Установлено, что показаниями к обследованию на инфицирование возбудителями группы TORCH женщин являются повторные репродуктивные потери (2 и более) в течении первого триместра беременности, а также потери во 2 и 3 триместрах при патологоанатомическом диагнозе внутриутробная инфекция или врожденные пороки развития плода. Обоснованно, что оптимальная лабораторная диагностика должна заключаться в определении антител в сыворотке крови Женин, а также параллельном обследовании плаценты, патологоанатомического или абортного материала серологическими и молекулярно-генетическими (ПЦР) методами для выявления специфических нуклеотидных последовательностей возбудителя.

РАЗДЕЛ 6

АНАЛИЗ И ОБОБЩЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

Подводя итоги проведенных исследований, следует отметить, что нами был изучен весьма актуальный и не до конца разработанный другими исследователями вопрос о влиянии инфекционной патологии на формирование репродуктивных потерь на всех этапах гестации, а также о необходимости создания алгоритма обследования как женщины, потерявшей беременность, так и ее погибшего плода / ребенка.

В настоящее время имеются алгоритмы обследования беременных - как здоровых, так и женщин с различной патологией. Но не существует четкой программы обследования женщин с репродуктивными потерями при ВУИ плода в связи с тем, что ее создание и реализация на современном этапе повлекли бы за собой значительные финансовые издержки [176]. Эти исследования могли бы стать базой для выяснения (по мере возможности) этиологии потери, постановки точного диагноза, а также адекватного этиотропного лечения женщины после потери беременности и ведения следующей беременности для предупреждения возможных репродуктивных потерь в будущем, что, в конечном итоге, улучшило бы крайне неблагоприятную демографическую ситуацию в Украине [23,24].

Нами на большом объеме материала (1076 человек) показан высокий процент инфицирования возбудителями инфекций группы TORCH населения Одесской области, обращавшегося за терапевтической помощью: от $92,0 \pm 0,85$ % и $74,0 \pm 1,56$ % при HSV1 и CMV до $34,0 \pm 2,48$ %, $29,0 \pm 2,56$ % для хламидий и токсоплазм. При этом регистрировался достаточно высокий процент острых или обострений хронических процессов даже при определении только уровней IgG антител: от $14,0 \pm 2,82$ % и $12,0 \pm 2,85$ % при HSV 1-инфекции и токсоплазмозе до $6,8 \pm 2,94$; $3,3 \pm 2,99$; $3,2 \pm 3,0$ %% при хламидиозе, CMV и HSV 2-инфекциях соответственно.

Показана также инфицированность только женщин, и проведен сравнительный по возрастной анализ этой серопозитивности. Очень важным в этих исследованиях оказалось то, что пики серопозитивности в отношении практически всех возбудителей регистрировались в группе женщин наиболее активного репродуктивного возраста. Эти данные хорошо коррелируют с данными мировой литературы. При бактериальных инфекциях, например при хламидиозе, это, как правило, и пики выявления острых форм инфекций [177,178]. Хорошо известно, что, несмотря на то, что при острых формах инфекций, передающихся от матери плоду, значительно чаще регистрируется инфицирование плода (до 50-75 % случаев), основной контингент детей (до 90-95 %) с острыми врожденными формами инфекций группы TORCH формируется за счет обострений хронических форм инфекции у матери во время беременности, где процент инфицирования плода не превышает 5 %, особенно это касается вирусных инфекций, таких как герпетическая и цитомегаловирусная. Наиболее высокий уровень серопозитивности ко всем возбудителям группы TORCH, отмеченный автором у женщин активного репродуктивного возраста в Одесском регионе, может свидетельствовать о высоком проценте вероятности активации этих инфекций во время физиологической иммуносупрессии, наступающей во время беременности, с возможностью инфицирования плода и его гибели.

Следует отметить, что как процент серопозитивности, так и процент острых форм имел тенденцию к сезонным колебаниям с выраженными подъемами в весенне-летние и падениями в осенне-зимние сезоны, а процент выявления острых и обострения хронических форм вирусных инфекций в осенне-зимние сезоны падал иногда практически до нулевых значений, что позволило автору рекомендовать учитывать это при лабораторной диагностике, особенно при постановке диагноза у женщин с хронической патологией. Такие лица должны быть обследованы вне периода сезонного падения титров антител с целью уточнения диагноза, поскольку падение титров антител в

осенне-зимнее время может не исключать наличия активной инфекции и возможности передачи ее плоду во время обострения.

Было показано, что серопозитивность в отношении только одного из изученных возбудителей из группы TORCH встречалась крайне редко от 0,74 % для хламидий и токсоплазм до 11,43 % для HSV. Чаще всего регистрировалась серопозитивность в отношении только герпес-вирусов (HSV + CMV до 46,2 %), а также их ассоциаций (49,4 %) с бактериальными (HSV + CMV + Chl - 21,5 %) и протозойными (HSV + CMV + Токсо - 16,7 %) агентами. в 2,3 % случаев отмечались ассоциации только одного из герпес-вирусов с хламидиями и токсоплазмами, а у 8,8 % лиц регистрировалась инфицированность всеми 4 изученными возбудителями.

Взяв за основу все вышеизложенное, автором было проведено сравнительное исследование серопозитивности беременных женщин с патологическим течением беременности и женщин с репродуктивными потерями. Контролем служили беременные с физиологическим течением беременности. Было показано, что в 1-й и 2-й группах по сравнению с контрольной регистрировался достоверно более высокий процент IgG антител ко всем возбудителям вирусных инфекций. В этих же группах определялись антитела класса IgM, т.е. регистрировались острые формы вирусных инфекций, в то время как в контрольной группе ни в одном случае IgM антитела не определялись. Однако, в группе женщин с репродуктивными потерями регистрировались наиболее высокие показатели серопозитивности в сочетании с острыми формами инфекции.

Процент позитивных IgG антител к хламидиям, микоплазмам, уреоплазмам и токсоплазмам у женщин обследуемых групп был в среднем в 2 раза выше, чем в контрольной группе. Острые формы бактериальных и токсоплазменной инфекций (наличие IgA и IgM антител) также регистрировались только в группах женщин с патологией беременности и репродуктивными потерями.

Известно, что особенностью инфекций TORCH комплекса является то, что они крайне редко встречаются в виде моноинфекций, и в большинстве случаев регистрируется сочетанное инфицирование различными комбинациями вирусных, бактериальных и протозойных агентов [15].

У обследуемых женщин в 2 раза чаще регистрировались вирусно-бактериальные и вирусно-бактериально-токсоплазменные ассоциации по сравнению с контрольной группой. Именно у таких женщин почти в 50 % случаев регистрировались IgA или IgM антитела, т.е. острые формы инфекции. Поскольку у этих женщин одновременно регистрировались и IgG антитела можно предположить, что на фоне физиологической иммуносупрессии беременных [66, 156] и наличии микст-инфекций (возбудители которых сами по себе обладают иммуносупрессивным действием) чаще происходило обострение хронически протекавшей инфекции.

Наличие только вирусных ассоциаций (инфицирования HSV, CMV и вирусом краснухи) в наибольшем проценте случаев отмечалось в контрольной группе и примерно в 2 и 5 раз реже в группах женщин с патологией беременности и репродуктивными потерями. Как известно, герпесвирусами большинство населения инфицируется в раннем детстве, а затем в течении жизни поддерживаются пороговые уровни антител, а к вирусу краснухи, в основном, регистрируется поствакцинальный иммунитет [179,180]. Это как раз и объясняет нахождение именно таких ассоциаций антител у здоровых беременных. Кроме того, в ассоциациях регистрировалось сочетание 2-3 вирусов, при этом серопозитивность и к только одному из вирусов более чем в 7 раз чаще регистрировалась в контрольной группе, а у женщин 1 и 2 групп встречалась крайне редко – в 1,3 и 1,8 % случаев соответственно.

В группе женщин с патологией беременности чаще встречалось инфицирование тремя вирусами, а в 32,7 % регистрировались острые формы одной или нескольких вирусных инфекций. У женщин с репродуктивными потерями в половине случаев (50,6 %) было обнаружено инфицирование всеми четырьмя вирусами. Именно в этой группе в 50 % случаях регистрировались

острые формы различных вирусных инфекций, из них в 20,0 % случаев определялись IgM антитела к нескольким вирусам.

У женщин с репродуктивными потерями и патологией беременности чаще отмечались также бактериальные и бактериально-протозойные ассоциации. Острые формы при сочетанном бактериальном инфицировании выявлялись в 50,0 % и 41,7 % случаев, а при бактериально-токсоплазменном – в 33,3 % и 38,9 % случаев соответственно.

Наиболее часто встречающимися клиническими признаками, общими для обеих групп женщин были угроза прерывания беременности, хроническая фето-плацентарная недостаточность с внутриутробной гипоксией плода, патология околоплодных вод (многоводие/маловодие), задержка внутриутробного развития плода и ОРВИ неясного генеза. В большинстве случаев у женщин обеих групп сочетались несколько клинических признаков, однако у женщин с репродуктивными потерями большинство признаков регистрировалось достоверно чаще. У 63,6 % женщин с патологией беременности регистрировалась анемия беременных, у 85,7 % - легкой степени тяжести, у 14,3 % - средней. У женщин с анемией IgG антитела к вирусным антигенам регистрировалось чаще, чем у женщин без анемии и женщин контрольной группы. Однако, несмотря на то, что в патогенезе парвовирусной инфекции значительное место отводится развитию анемии, в нашем исследовании достоверных различий между женщинами, инфицированными РВ19 с анемией и без выявлено не было.

Женщины с репродуктивными потерями достоверно чаще, чем женщины с патологией беременности указывали на перенесенные в течение беременности ОРВИ неясной этиологии (25,5 % и 13,3 %). Известно, что под клинической картиной «острой респираторно-вирусной инфекции» может маскироваться начало многих вирусных инфекций, в том числе и из группы TORCH. Автором было показано, что у 53,3 % женщин с репродуктивными потерями с указанием на ОРВИ на момент обследования определялись IgM к цитомегаловирусу, вирусам простого герпеса 1/2, краснухи и парвовирусу

B19, а у 11 женщин из группы с патологическим течением беременности (63,6 %) IgM к CMV, HSV 1/2 и Rub.

Женщины с репродуктивными потерями достоверно чаще страдали хроническими воспалительными заболеваниями - кольпитами, аднекситами, пиелонефритами, тонзиллитами. В 25,0 % случаев у них на момент обследования регистрировались острые формы хламидийной и микоплазменной инфекций. При этом у женщин с патологическим течением беременности острые формы бактериальных инфекций выявлялись в 42,9 % случаев.

Автором был проведен подробный сравнительный анализ различных клинических проявлений патологии беременности, приведших к гибели плода и выявления острых форм инфекций группы TORCH.

У женщин с репродуктивными потерями при всех клинических проявлениях внутриутробного инфицирования плода, таких как – угроза прерывания беременности, хроническая фетоплацентарная недостаточность с или без внутриутробной гипоксией плода, патология количества околоплодных вод (маловодие или многоводие), задержка внутриутробного развития плода, в значительно более высоком проценте случаев регистрировалось наличие IgM антител ко всем вирусам, что может свидетельствовать о значении вирусной инфекционной патологии не только в формировании клинических признаков, но затем и в формировании репродуктивных потерь в этой группе.

Причиной гибели детей в большинстве случаев явилась сочетанная патология: наличие врожденных пороков развития плода, как правило, множественных, различные клинические проявления внутриутробной инфекции плода, а также декомпенсированная хроническая фетоплацентарная недостаточность (в том числе первичная, связанная с патологической незрелостью плаценты). При анализе серологических данных было показано, что в сыворотках крови женщин, у детей которых регистрировались ВПР, чаще, чем у женщин, дети которых погибли от другой патологии, в том числе и инфекционной, регистрировались иммуноглобулины класса М к вирусам простого герпеса и краснухи, а также к бактериальным антигенам (хламидиям и мико-

плазмам) и токсоплазмам. А в случае констатации внутриутробной инфекции достоверно чаще регистрировались острые формы парвовирусной инфекции.

Также был проведен сравнительный анализ потерь на ранних и поздних сроках беременности.

Несмотря на то, что ведущей причиной выкидышей в первые 10 недель беременности считается хромосомная патология зародыша, обусловленная нарушением деления половых клеток, автор на основании проведенных исследований предположила как минимум смешанный инфекционно-генетический механизм выкидышей на ранних сроках, так как у таких женщин процент серопозитивных результатов ко всем антигенам изучаемых инфекций был значительно выше, чем у женщин контрольной группы, а также регистрировались острые формы практически всех изучаемых инфекций. Кроме того, анализ проведенных молекулярно генетических исследований абортного материала показал высокую выявляемость ДНК возбудителей группы TORCH у женщин с ранними репродуктивными потерями. Так ДНК вируса простого герпеса и цитомегаловируса регистрировалась в одинаковом проценте случаев – 38,9 %. Также была обнаружена ДНК токсоплазм – 5,6 % и микоплазм – в 38,9 % случаев. Высокая частота обнаружения ДНК микоплазм в абортном материале и параллельное выявление IgM к микоплазмам у женщин с ранними репродуктивными потерями подтверждают данные о том, что инфицирование микоплазмой в первой половине беременности повышает частоту невынашивания [169].

Следует отметить, что автором впервые на территории Украины было проведено исследование по изучению инфицированности парвовирусом В19 женщин с патологией беременности и репродуктивными потерями. Как указывалось выше IgG антитела к парвовирусу В19 у женщин с патологическим течением беременности и репродуктивными потерями регистрировались достоверно чаще ($p < 0,001$), чем у женщин контрольной группы. Однако, очень важным в исследовании оказалось то, что женщины с поздними потерями достоверно чаще были инфицированы парвовирусом В19 ($p < 0,01$), что может

указывать на значение парвовирусной инфекции как одной из значимых инфекционных причин приводящих к гибели плода во 2 и 3 триместрах. При этом IgM антитела регистрировались как у женщин с поздними потерями, так и ранними. ДНК парвовируса В19 была выявлена в 6 (5,5 %) случаях. В двух случаях поздних потерь выявление IgM антител у матери сопровождалось выявлением ДНК вируса в тканях ее погибшего ребенка. В медицинской карте одной из матерей есть указания на перенесенное за 4 недели простудное заболевание, сопровождающееся недомоганием, лихорадкой и артралгиями, т.е. симптомами аналогичными клиническому проявлению парвовирусной В19 инфекции. Таким образом, обнаружение ДНК РВ19 в тканях погибших детей, IgM антител у их матерей при наличии клинической симптоматики парвовирусной инфекции позволяет рассматривать РВ19 в этих случаях как причину позднего самопроизвольного аборта и мертворождения. Еще в одном случае регистрировалась ДНК РВ19 у ребенка с диагнозом водянка плода. Проведенные исследования показали необходимость и важность дальнейших расширенных исследований по этой теме, так как по-видимому, парвовирус В 19 играет существенную роль как в патологии беременности в Одесском регионе, так и в формировании репродуктивных потерь.

Впервые на Украине автором были проведены подробные комплексное исследования различного патоморфологического материала с конкретной целью разработать наиболее приемлемые рекомендации выбора материала для исследования, компоновки материала в пулы, при необходимости – хранения. Патологоанатомический материал – кровь и ткани – мозг, печень, почки, селезенка, легкие, трахея, а также плацента плодов или погибших детей – был обследован различными методами (ИФА, ПИФ мазков отпечатков органов и абортного материала, ПЦР) для разработки оптимальной диагностической схемы с учетом специфики исследуемого материала с одной стороны, и внутриклеточного паразитирования возбудителей TORCH группы - с другой. Был проведен сравнительный анализ выявления антигенов и ДНК возбудителей TORCH группы в плаценте и наличия или отсутствия патологоанато-

мических аномалий в плаценте. Показано, что при отсутствии патологических морфологических изменений в плаценте не регистрировались острые формы ни вирусной, ни бактериальной инфекции. При этом при патологической незрелости плаценты выявлялись острые формы как вирусной, так и бактериальной инфекции, а при воспалительной патологии плаценты – острые формы бактериальной инфекции.

Комплексный подход в исследовании означал параллельное обследование женщины с репродуктивными потерями и патологоанатомического материала их погибшего плода/ребенка, что существенно расширяло диагностические возможности. Кроме того, проведенное исследование позволяет дать четкие рекомендации когда именно при репродуктивных потерях проводить обследование на инфекции TORCH группы, сроки взятия материала для исследования, что предпочтительнее в качестве исследуемого материала и, наконец, определены диагностические методы и их комбинации.

Таким образом, проведенные исследования позволяют рекомендовать женщинам с повторными потерями беременности на ранних сроках и поздними репродуктивными потерями по причине внутриутробного инфицирования плода и/ или врожденных пороков развития комплексное исследование, которое должно заключаться в серологическом исследовании крови женщины для определения антител к возбудителям TORCH группы, обязательно IgA /IgM и IgG классов, в сроки не позднее 2 недель с момента потери беременности. Параллельно в патологоанатомическом материале от погибшего плода / ребенка или в абортном материале, с помощью ПЦР определяют специфические нуклеотидные последовательности вирусов/возбудителей TORCH группы. В качестве исследуемого патологоанатомического материала при репродуктивных потерях, связанных с внутриутробным инфицированием и/ или врожденными пороками развития плода/ ребенка, обязательно должна рассматриваться плацента, а также пулы из органов печени, почек, селезенки и легких, трахеи либо абортный материал при повторных замерших беременностях или самопроизвольных выкидышах на ранних сроках.

При работе молекулярно-генетическими методами, выделенная из секционного материала ДНК, при необходимости, может храниться не более месяца в условиях глубокой заморозки (-36° и более).

Для подтверждения этиологической роли возбудителей TORCH группы могут быть использованы дополнительные методы, такие как выявление антигенов возбудителей с помощью ИФА и РПИФ. Однако, названные два метода требуют дальнейшей разработки и оптимизации с учетом специфики обследования секционного материала.

ВЫВОДЫ

В диссертации изложено теоретическое обобщение и новое решение теоретической задачи о роли инфекций группы TORCH и их ассоциаций при репродуктивных потерях. Установлены современные данные относительно инфицированности хламидиями, микоплазмами, токсоплазмами, вирусами простого герпеса, краснухи, цитомегаловирусом, парвовирусом В19. Впервые в Украине показано частоту выявления парвовируса В19 при патологии беременности. Обоснована оптимальная схема лабораторной диагностики, которая включает комплексное обследование матери и плода с использованием современных серологических и молекулярно-генетических методов исследования, что имеет важное практическое значение.

1. Установлено значительную серопозитивность к возбудителям TORCH инфекций у терапевтических пациентов с различной патологией. При обследовании 1076 больных выявлены антитела к вирусу простого герпеса ($92,0 \% \pm 0,85$), цитомегаловирусу ($74,0 \% \pm 1,56$), хламидиям ($34,0 \% \pm 2,48$) и токсоплазмам ($29,0 \% \pm 2,56$). Зарегистрирована высокая частота острых и обострения хронических форм инфекций, которые имели тенденцию к сезонным колебаниям с подъемом в весенне-летний период. Чаще выявлялось сочетанное инфицирование двумя ($46,2 \%$) и более ($49,4 \%$) возбудителями.

Не выявлено различий в частоте серопозитивности у женщин относительно указанных возбудителей в сравнении с показателями суммарными (мужчин и женщин), за исключением серопозитивности к хламидиям, которая достоверно чаще регистрировалась как у всех обследованных женщин, так и у женщин репродуктивного возраста ($p < 0,001$).

2. Показано, что у женщин с патологией беременности без репродуктивных потерь и с репродуктивными потерями, в сравнении с контрольной группой, значительно выше уровень инфицированности возбудителями

TORCH группы. На основании определения серопозитивности по IgG и остроты процесса по наличию IgM инфицированность возбудителями TORCH группы составила: вирусами (100,0 %), бактериями (79,6 %) и токсоплазмами (50,6 %) по сравнению с женщинами с физиологической беременностью и родами – 90,0 %, 42,5 % и 25,0 % соответственно. В группах женщин с патологией беременности без репродуктивных потерь и с репродуктивными потерями в сравнении с контрольной группой женщин (с физиологической беременностью) в 2 раза чаще регистрировались вирусно-бактериальные и вирусно-бактериально-токсоплазменные ассоциации. В случае только вирусных инфекций чаще выявлялись ассоциации из 3 и, больше чем в 2 раза из 4 вирусов. Серопозитивность только к одному вирусу наблюдалась в 1,3 - 1,8 % случаев, что в 7 раз меньше, чем в контрольной группе.

При репродуктивных потерях на ранних сроках беременности в 53,6 % случаев зарегистрировано острые формы инфекции, а в абортном материале в 82,4 % было выявлено ДНК возбудителей.

3. Впервые на Украине проведено исследование роли парвовируса В19 в патологии беременности и показано что парвовирусная инфекция при этом имеет важное значение. Так, установлено высокий уровень серопозитивности при патологии беременности без репродуктивных потерь (58,2 %) и с репродуктивными потерями (65,8 %) в сравнении с контролем (42,5 %). IgM зарегистрировано только у женщин с репродуктивными потерями (13,9 %). При обследовании патологоанатомического материала ДНК парвовируса В19 была выявлена в 5,5 % случаев, причем в 3,9 % ДНК в тканях плода регистрировалась параллельно с выявлением IgM к вирусу в крови матери.

4. Установлено корреляцию между результатами выявления антител к возбудителям группы TORCH у женщин с репродуктивными потерями и анализом патологоанатомического материала. Показано, что в 66,7 % случаев, когда у матери было выявлено IgM, то у ребенка выявлялись антигены возбудителя, антитела к его антигенам, или его ДНК.

5. Установлено, что показаниями к обследованию на инфицирование возбудителями группы TORCH женщин являются повторные репродуктивные потери (2 и более) в течении первого триместра беременности, а также потери во 2 и 3 триместрах при патологоанатомическом диагнозе внутриутробная инфекция или врожденные пороки развития плода. Обоснованно, что оптимальная лабораторная диагностика должна заключаться в определении антител в сыворотке крови Женин, а также параллельном обследовании плаценты, патологоанатомического или абортного материала серологическими и молекулярно-генетическими (ПЦР) методами для выявления специфических нуклеотидных последовательностей возбудителя.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ

1. Сидорова И.С., Макаров И.О., Сидоров А.А. и др. Особенности течения беременности и исходов родов при внутриутробном инфицировании плода// Рос. вестник перинатологии и педиатрии. – 1997. - №1. – С. 15-20.
2. Сидорова И.С., Черниенко И.Н. Внутриутробные инфекции: хламидиоз, микоплазмоз, герпес, цитомегалия // Российский вестник перинатологии и педиат 1998. - № 3. – С. 7-13.
3. Царегородцев А.Д., Рюмина И.И. Заболеваемость новорожденных внутриутробными инфекциями и задачи по ее снижению в Российской Федерации// Российский вестник перинатологии и педиат 2001. - № 2. – С. 4 -7.
4. Сидорова И.С., Макаров И.О., Сидоров А.А., Рязанова Е.С. и др. Особенности течения беременности и исходы родов при внутриутробном инфицировании плода// Российский вестник перинатологии и педиат., 1997. - № 1. – С. 15-20.
5. Цхай В.Б., Прахин Е.И., Даценко А.В., Ульянова И.О. Особенности перинатального периода при внутриутробном инфицировании // Российский вестник перинатологии и педиатрии, 2002. – № 6. – С. 14 – 17.
6. Серов В.Н., Тютюнников В.Л., Зубков В.В., Зайдиева З.С. Перинатальные исходы у беременных с инфекционными заболеваниями и плацентарной недостаточностью // Акушерство и гинекология, 2002. - № 3. – С. 16 – 21.
7. Барашнев Ю.И. Перинатальная медицина и инвалидность с детства // Акушерство и гинекология, 1991. - № 1. – С. 12-18.
8. Сміян І.С., Павлішин Г.А., Пасяка Н.В., Скубенко Н.В. Проблема внутрішньоутробних інфекцій на сучасному етапі // ПАГ, 2001. - № 4. – С. 27 – 30.

9. Степанківська Г.К. Антенатальна охорона плода і профілактика перинатальної смертності // ПАГ, 1996. - № . – С. 56-58.
10. Маричев И.Л., Процап Е.И., Славильная А.Н. Диагностика TORCH-инфекций // XIV съезд микробиологов, эпидемиологов и паразитологов: Тез. доклада. – П. 2004. – С. 171 – 172.
11. Пирогова В.І. Проблема геніально-трансмисивних інфекцій в акушерстві та гінекології// ПАГ. – 1995. - №3. – С. 43-45.
12. Дрінь Т.М. До питання профілактики та лікування хоріоамніоніту та внутрішньоутробного інфікування плода // ПАГ, 1999. - № 4. – С. 232-235.
13. Степанківська Г.К., Дрінь Т.М. Сучасні погляди на етіологію, патогенез та діагностику внутрішньочеревних інфекцій плода // ПАГ, 1996. - № 5-6. С. 81 – 83.
14. Глуховец Н.Г., Фадеев А.С. Значение специализированной патолого-анатомической службы в диагностике восходящего инфицирования репродуктивной системы беременных женщин // Архив патологии, 2005. - № 1. – С. 46-49.
15. Ткачева И.И., Тареева Т.Г., Федотова А.В Рациональные методы профилактики и лечения инфекционно-воспалительных заболеваний матери, плода и новорожденного при акушерской и экстрагенитальной патологии // Вестник российской Ассоциации Акушеров Гинекологов, 1999. – № 3. С. 37-40.
16. Боровик А.П., Кольцова І.Г., Протченко П.З., Пісковацький П.М. Вивчення серопозитивності до збудників інфекцій групи TORCH у пацієнтів терапевтичного профілю// Од. медичний журнал. – 2003. - №2. – С. 20-24.
17. Боровик А.П., Пісковацький П.М., Протченко П.З. Изучение серопозитивности к инфекциям TORCH группы у женщин разных возрастных групп // Актуальные вопросы дерматовенерологии и косметологии. Тез. докл. - О. 2003. – С.13-15.

18. Пономаренко В.М. Здоров`я дітей України: проблеми і шляхи їх вирішення // ПАГ, 1994. - № 1. С. 3-6.
19. Гойда Н.Г. Охорона материнства і дитинства в законодавчих та нормативних документах чи актах України // ПАГ, 1997. - № 1. – С. 5 -6.
20. Сміян І.С. Здоров`я дітей і майбутнє України // ПАГ, 1997. - № 1. – С. 6-11.
21. Сміян І.С., Сміян О.І. Основні критерії оцінки досягнень суспільства – здоров`я дитини // ПАГ, 2002. - № 1. – С. 5 – 8.
22. Гойда Н.Г. Організація, структура і завдання служби планування сім`ї // Нова медицина, 2002. – № 4. – С. 18 – 20.
23. Москаленко В.Ф., Гойда Н.Г. Нормативно-правові засади збереження репродуктивного здоров`я // Охорона здоров`я України, 2003. - № 3 (10). – С. 5 – 8.
24. Гойда Н.Г., Жилка Н.Я. Соціально-медичні та економічні аспекти планування сім`ї // ПАГ, 2004. - № 3. – С. 71 – 74.
25. Кулаков В.И., Сидельникова В.М. К вопросу о патогенезе привычного выкидыша // Акуш. и гин., 1996. - № 4. - С. 3-4.
26. Коломійцева А.Г., Буткова О.І., Колесник О.М. Результати вірусологічного обстеження вагітних жінок з внутрішньоматковою загибеллю плода в анамнезі// Тез. докл. “Перинатальні інфекції – сучасний погляд на проблему.” – Київ,1999. – С. 14-15.
27. Мавров И.И. Герпес – вирусная инфекция// Руководство для врачей. – Х.: Факт, 1998.- 80 с.
28. Коптяева И.Б., Миловидова Н.И., Добротворцева В.Г. Роль некоторых вирусов в патологии плода// Вопр. вирусологии. – 1995. - №2. – С. 50-53.
29. Яворковский Л.И. Парвовирус В19 и вызываемые им заболевания// Тер. архив. – 1995. - №11. – С. 56-58.
30. Schild RL, Bald R Intrauterine management of fetal Parvovirus B19 infection// Ultrasound in obstetrics and gynecology. – 1999. – Vol.13. – P. 161-

31. Obido A.O., Campbell WA, Feldman D Resolution of human parvovirus B19 – induced nonimmune hydrops after intrauterine transfusion// *Jor. of ultrasound in medicine.* – 1998. – Vol.17. – P. 547-550
32. Башмакова М.А., Кошелева Н.Г., Калашникова Е.П.. Инфекция и бактериальная колонизация урогениталий у беременных, влияние на течение беременности, плод и новорожденного ребенка // *Акушерство и гинекология.* – 1995. - № 1. – С. 15-18.
33. Фомичева Е.Н., Зарубина Е.Н., Минаев В.И. и др. Роль уреоплазменной и хламидийной инфекций в акушерской практике // *Акушерство и гинекология.* - 1997. - N 2. - С. 55 - 57.
34. el-Ridi A.M., Nada S.M. Aly A.S. et al. Toxoplasmosis and pregnancy: an analytical study in Zagazig, Egypt // *J. Egypt. Soc. Parasitol.* – 1991. - Vol. 21, no. 1. - P. 81-85.
35. Alanen A, Kahala K, Vahlberg T, Koskela P et al. Seroprevalence, incidence of prenatal infections and reliability of maternal history of varicella zoster virus, cytomegalovirus, herpes simplex virus and parvovirus B 19 infections in South-Western Finland // *BJOD*, 2005. - № 112 (1). – P. 50 – 56.
36. Дубоссарська З.М., Сенчук А.Я. Акушерські і перинатальні проблеми ТОРСН-інфекції // *Практичний посібник.* – К.: Мета, 2003. – С. 133.
37. Хищенко М.В., Глазков І.С., Герасимова Т.В., Ніколайчук М.П. та ін. Особливості пренатальної діагностики при високому ризику внутрішньоутробного інфікування плода // *ПАГ*, 2001. - № 2. – С. 75 – 77.
38. Паращук Ю.С., Авраменко Н.В. Вплив цитомегаловірусної інфекції на репродуктивну функцію жінок // *ПАГ*, 2000. - № 5 . – С. 106 – 108.
39. Capuzzo E., Spinillo A. Genital infections as a cause of abortion in the first trimester of pregnancy. Review of the literature // *Minerva Ginecol.*, 1995. – vol. 47, № 12. – P. 557-560.
40. Gencay M., Koskiniemi M., Saikku P. et al. Chlamydia trachomatis

- seropositivity during pregnancy is associated with perinatal complications // Clin. Infect. Dis. – 1996. - Vol. 21, no. 2. - P. 424-426.
41. Smith J.R., Taylor-Robinson D. Infection due to Chlamydia trachomatis in pregnancy and the newborn.// Baillieres Clin. Obstet. Gynaecol. –1993. – vol. 7(1). – P. 237-255.
 42. Ярославский В.К., Исаков В.А., Семенов А.Е., Анчуков А.А. Герпетическая инфекция и беременность// Метод. рекомендации.- С.- Пб.: 1996. – 32 с.
 43. Ромащенко О.В., Руденко А.В., Кругликов В.Т., Мироненко Н.О. та ін. Сучасні проблеми геніального герпесу // ПАГ, 2002. - № 6. – С. 97 – 101.
 44. Zhong X.Y., Ma T.Y. A clinical study of cytomegalovirus infections during pregnancy // J. Tongji. Med. Univ. – 1993. -Vol. 13 no. 1. - P. 60-64.
 45. Кольцова І.Г., Трубіна Л.М., Тишечкіна В.А., Зубкова І.М. та ін. Розповсюдження і клінічні прояви серед новонароджених уроджених інфекцій групи TORCH у південно-західному регіоні України // Од. мед. журнал, 2000. - № 3 (59). – С.39 – 41.
 46. Запорожан В.Н., Аряев Н.Л. Практические проблемы современной перинатологии (лекция) // Рос. вестн. перинатол. и педиатр., 1995. - № 5. - С. 10-16.
 47. Радзинский В.Е., Чистякова М.Б. TORCH-комплекс и его роль в перинатологии // Акушерство и гинекология, 1992. - № 8. - С. 4-7.
 48. Трубіна Л.М., Кольцова І.Г. TORCH-інфекції в неонатології і педіатрії // Інфекційні хвороби, 1999. – № 4. – С. 2-8.
 49. Богатирьова Р.В. Материнсько-плодова інфекція. TORCH – синдром // ПАГ, 1998. - № 6. С. 70 – 74.
 50. Чернышова Л.И. Токсоплазмоз у детей // Сучасні інфекції, 2000. - № 1. – С. 75 – 84.
 51. Ковалева Н.М. Токсоплазмоз как оппортунистическая инфекция // Сучасні інфекції, 2000. - № 1. – С. 44 – 50.

52. Никонов А.П., Асцатурова О.Р. Цитомегаловирусная инфекция и беременность // Акушерство и гинекология, 2003. - № 1. – С. 53 – 57.
53. Орджоникидзе Н.В., Тютюнник В.Л. Цитомегаловирусная инфекция и беременность // Акушерство и гинекология, 2002. - № 3. – С. 59 – 63.
54. Григорьева Е.А., Московская И.А., Атяшева Л.Н., Никифорова Н.И. и др. Перинатальная цитомегаловирусная инфекция (клинико-лабораторные параллели) // Эпидемиология и инфекционные болезни, 2003. - № 1. – С. 40 – 42.
55. Маричев І.Л. Носійство маркерів деяких персистентних інфекцій серед населення України // Інфекційні хвороби, 1998. - № 3. – С. 11 – 13.
56. Никонов А.П., Асцатурова О.Р. Генитальный герпес и беременность // Акушерство и гинекология, 1997. - № 1. - С. 11-13.
57. Зайдиева З.С., Тютюнник В.Л., Орджоникидзе Н.В. Перинатальные аспекты герпетической инфекции // Акушерство и гинекология, 1999. - № 1. – С. 4 – 7.
58. Сухих Т.С., Ванько Л.В., Кулаков В.И. Иммуитет и генитальный герпес // Н.Новгород НГМА, 1997. - 224 с.
59. Вдовиченко Ю.П., Шадлун Д.Р., Глазков І.С. Особливості акушерської та перинатальної патології при герпетичній інфекції // ПАГ, 1999. – № 6. - С. 120 – 123.
60. Никонов А.П., Асцатурова О.Р. Генитальный герпес и беременность // Акушерство и гинекология, 1997. - № 1. – С. 11 – 13.
61. Satosar A, Ramirez NC, Barhtolomew D, Davis J, Nuovo DJ Histologic correlates of viral and bacterial infection of the placenta associated with severe morbidity and mortality in the newborn // Hum Pathol., 2004. - № 35 (5). – P. 536 – 545.
62. Cengiz L., Kiyani M., Cengiz A.T. Detection of herpes simplex virus 1 and 2 (HSV-1 and HSV-2) IgG and IgM by ELISA in cord blood and sera of mothers with pregnancy complications // Mikrobiyol. Bul., 1994. -Vol. 27

№ 4. - P. 299-307.

63. Moller B.R. Herpes simplex infection in pregnant women and newborn infants // *Ugeskr. Laeger.*, 1994. -Nov 28. – Vol. 156, № 48.- P. 7189-92.
64. Whitlly RJ Herpes simplex virus // *Fields Virology*. – Lippincott-Raven Publishers, Philadelphia 1996. – 2297 p.
65. Мавров Г.І., Бондаренко Г.М., Чінов Г.П., Нагорний О.Є. та ін. Патогенетична терапія хворих на резистентний герпес, хламідіох та сифіліс шляхом регулювання цитокінового профілю // *Метод. рекомендації*. – К.: 2005. – 23с.
66. Знаменська Т.К., Єщенко О.І., Швець Г.І., Писарєв А.О. та ін. Експрес-діагностика інфікованості новонароджених від матерів, інфікованих вірусом герпеса HSV-2 типу // *Лікарська справа.*, 2005. - №7. С. 43 – 45.
67. Львов Н.Д., Мельниченко А.В., Львов Д.Н., Никитина А.А. Лабораторная диагностика герпесвирусной инфекции человека // *Вопросы вирусологии.*, 2000. - №4. – С. 7 – 13.
68. Милованов А.П. Патология системы мать-плацента-плод //М.: «Медицина». 1999.- 370 с.
69. Грабар В.В., Назаренко Л.Г., Панченко Л.О. Сучасні уявлення про роль герпетичної інфекції в перинатальній патології // *Інфекційні хвороби*, 1998. - № 4. – С. 52 – 56.
70. Demmler G.J. Congenital cytomegalovirus infection // *Semin. Pediatr. Neurol.*, 1994. - Vol.1 (№ 1). - P.36-42.
71. Єщенко О.І., Пояркова О.А., Писарєв А.О., Толкач С.М. та ін. Морфологічні особливості плаценти у жінок – носіїв цитомегаловірусної та герпетичної інфекцій // *Лікарська справа.*, 2002. - №5-6. – С.65 – 69.
72. Федорова Н.Е., Меджидова М.Г., Воронцова О.Н., Дегтярев Д.Н. и др. Количественные лабораторные методы для диагностики цитомегаловирусной инфекции у недоношенных новорожденных детей // *Вопросы вирусологии.*, 2005. - № 1. – С. 9 – 14.

73. Алямовская Г.А., Кешищян Е.С., Адуева С.М., Меджидова А.А. и др. Выявление прямых маркеров цитомегаловируса и противовирусных антител у детей раннего возраста // Вопросы вирусологии., 2005. - № 1. – С. 14 - 19.
74. Кистенева Л.Б., Мартынов К.А., Хижнякова Т.М., Чешик С.Г. Цитомегаловирусная инфекция у беременных. Диагностика, трактовка результатов обследования // Вопросы вирусологии., 2003. - № 6. – С. 4 – 8.
75. Ткачук Т.Є., Воробйова Л.І. Роль вірусної інфекції в патогенезі захворювань вульви // Лікарська справа., 2001. - №2. – С.71 – 74.
76. Zhong X.Y., Ma T.Y. A clinical study of cytomegalovirus infections during pregnancy // J. Tongji. Med. Univ., 1993. -Vol. 13 № 1. - P. 60-64.
77. Panhani S., Heinonen K.M. Screening for congenital cytomegalovirus infection among preterm infants born before the 34th gestational week in Finland // Scand. J. Infect. Dis., 1994. – vol. 26 (№ 4). – P. 375-378.
78. Tamiolakis D, Venizelos I, Lambropoulou M, Kotini A at al. Human desidual cell activity in women with spontaneous abortion of problem CMV aetiology during the first trimester of gestation // Acta Medica, 2004. - № 47 (3). – P. 195 – 199.
79. Ma Y.Y. Effects of cytomegalovirus infection in pregnant women to fetuses: study with DNA-DNA hybridization method // Chung. Hua. Fu. Chan. Ko. Tsa. Chih., 1992. – vol. 27(6). – P.355-358.
80. Ozono K., Mushiake S., Takeshima T., Nakayama M. Diagnosis of congenital cytomegalovirus infection by examination of placenta: application of polymerase chain reaction and in situ hybridization // Pediatr. Pathol. Lab. Med., 1997. – vol. 17(2). - P. 249-258.
81. Рахманова А.Г., Исаков В.А., Чайка Н.А. Цитомегаловирусная инфекция и СПИД // Рекомендации для врачей, 1990. - 60 с.
82. Макарова Н.Е., Куш А.А. Руководство по лабораторной диагностике цитомегаловирусной инфекции для врачей. – М.: 1996. – 36 с.

83. Корчинська О.О. Цитомегаловірусна інфекція як фактор розвитку анемії вагітних // ПАГ, 2003. - № 4. – С. 79 – 83.
84. Прилуцкий А.С., Лесниченко Д.А., Майлян Э.А., Прилуцкая О.А. Эпидемиологические особенности распространенности цитомегаловирусной инфекции, выделения ее // Тез. докл. XIV з'їзду мікробіологів, епідеміологів і паразитологів. – П., 2004. – С. 146.
85. Фарбер Н.А., Мартынова В.Н., Малышев Н.А. Диагностика цитомегаловирусной инфекции у беременных (Сообщение I) // Акушерство и гинекология. - 1990. - № 7. - С. 73-75.
86. Сухих Г.Т., Ванько Л.В., Кулаков В.И. Иммуитет и генитальный герпес// Н.Н.-М.: НГМА, 1997.-221 с.
87. St.Geme J.V., Haslam D.B., Ditmar M.T. Infections diseases: Pediatric secrets / Ed. Polin P, Ditmar M. - Ed 2.- Philadelphia: Hanley and Belfus, INC. 1997.- P. 225-308.
88. Chang Jing-Choa., Huang Chao-Ching et al. Progressive intracranial calcification in jonng infants with congenital Rubella syndrows //Dev.Med.and child Neurol., 1995. - № 3. - P. 20-21.
89. Нисевич П.П., Бахмут Е.В., Корольков Е.Л. и др. К вопросу о диагностике внутриутробных инфекций у новорожденных // Акуш. и гинекол., 1998. - № 3. - С. 13-15.
90. Гайдамович С.Я., Ткаченко А.В., Ларичев В.Ф., Алексеев С.Б. и др. Показатели гуморального иммунитета к вирусу краснухи у жителей Москвы в 1998-1999 гг // Вопросы вирусологии., 2001. - №3. – С. 26 – 29.
91. Зверев В.В., Юминова Н.В. Проблемы кори, краснухи и эпидемического паротита в Российской Федерации // Вопросы вирусологии., 2004. - №3. – С. 8 – 11.
92. Коломиец А.Г., Малевич Ю.К., Герасимович И.Г. и др. Диагностика и профилактика неблагоприятного влияния герпетической инфекции на течение беременности, плод и новорожденного// Метод. рекоменда-

ції.- М.: 1992. – 28 с.

93. Корчинська О.О. Цитомегаловірусна інфекція як фактор розвитку анемії вагітних // ПАГ. – 2003. - №4. – С. 79-83.
94. Modrow S, Dorsch S. Antibody responses in parvovirus B19 infection patients // *Pathol. Biol.*, 2002. - № 50 (5). – P. 326 – 331.
95. Jin X., Thomas C., Muallem N.S., Neubert A.G. Hydrops fetal secondary to Parvovirus B19 infection // *The J. of the Am. Board of Fam. Pract.*, 2003. - № 16. – P. 63 – 68.
96. Vogel H, Kornman M, Ledet SC, Rajagopalan L, et al. Congenital parvovirus infection // *Pediatr. Pathol. Lab. Med.*, 1997 - Nov-Dec;17(6) - P. 903-912.
97. Gay N.J., Hesketh L.M., Cohen B.J. Age Specific Antibody Prevalence to Parvovirus B19: How many women are infected in pregnancy?// *Communicable Disease Report.* – 1994. -№4. – P. 104-107.
98. Gay N.J. Analysis of serological surveys using mixture models: application to a survey of Parvovirus B19.// *Statistic in Medicine.* – 1996. -№15. – P. 1567-1573.
99. Jensen IP, Thorsen P, Jeune B, Moller BR et al. An epidemic of parvovirus B19 in a population of 3,596 pregnant woman: a study of sociodemographic and medical risk factors // *BJOG*, 2000. - № 107 (5). – P. 637 – 643.
100. Gildea JH. Human parvovirus B19--flushed in face though healthy (fifth disease and more) // *Pediatr. Nurs.*, 1998. - Jul-Aug; 24(4). – P. 325-329.
101. Jordan JA., Huff D, DeLoia JA. Placental cellular immune response in woman infected with human parvovirus B19 during pregnancy // *Clin Diagn Lab Immunol*, 2001. - № 8 (2). – P. 288 – 292.
102. Miller E, Fairley CK, Cohen BJ, Seng C. Immediate and long term outcome of human parvovirus B19 infection in pregnancy // *Br J Obstet Gynaecol.*, 1998. - Feb;105(2). – p. 174-8 Comment in: *Br J Obstet Gynaecol.*, 1998. - Dec;105(12). – P. 1337-8.

103. Yaegashi N, Niinuma T, Chisaka H, Watanabe T, et al. The incidence of, and factors leading to, parvovirus B19-related hydrops fetalis following maternal infection; report of 10 cases and meta-analysis // *J Infect*, 1998. - Jul;37(1). – P. 28-35.
104. Katz VL, McCoy MC, Kuller JA, et al. An association between fetal Parvovirus B19 infection and fetal anomalies: a report of two cases// *American J. of Perinatology*. – 1996. -№13. – P. 43-45.
105. Rodis JF, Rodner C, Hansen AA, et al. Long-term outcome of children following maternal human Parvovirus B19 infection// *Obstetrics&Gynecology*. – 1998. – № 91. – P. 125-128.
106. Komischke K. Maternal serum alpha-fetoprotein and human chorionic gonadotropin in pregnant women with acute Parvovirus B19 infection with and without fetal complication// *Prenatal Dsagnosis*. – 1997. - №11. – P. 1039-1046.
107. Lowden E, Weinstein L. Unexpected second trimester pregnancy loss due to maternal Parvovirus B19 infection// *South Med.J.* – 1997. - № 90. – P. 702-704.
108. Dembinski J., Eis-Hubinger A.M., Maar J., Schild J., Bartmann P. Long term follow up of serostatus after maternofetal Parvovirus B19 infection // *Archives of Dis. in Child.*, 2003. - № 88. – P. 219 – 221.
109. Wattré P, Dewilde A, Subtil D, Andreoletti L, et al. A clinical and epidemiological study of human parvovirus B19 infection in fetal hydrops using PCR Southern blot hybridization and chemiluminescence detection // *J Med Virol.*, 1998. - Feb;54(2). – P. 140 – 144.
110. Alger L.S. Toxoplasmosis and Parvovirus B19// *Infect. Dis Clin North Am.* – 1997. - №11. – P. 55-75.
111. Wang R, Chen X, Han M. [Relationship between human parvovirus B19 infection and spontaneous abortion] *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi*, 1997. - Sep;32(9). – P. 541-543.
112. Jordan J.A., Huff D., DeLoia J.A. Placental cellular immune response in

- women infected with human Parvovirus B19 during pregnancy // Clin. Diagn. Lab. Immunol., 2001. - № 8 (2). – P. 288 – 292.
113. Воропаева С.Д. Диагностика и лечение хламидийной инфекции половых путей у женщин // Акушерство и гинекология. - 1997. - N 5. - С. 60-63.
 114. Дементьева Г.М., Кешишян Е.С., Рюмина И.И. и др. Значение инфицирования хламидиями в формировании инфекционно-воспалительных заболеваний у недоношенных новорожденных детей // Педиатрия, 1990. - № 1. - С. 18-21.
 115. Евсюкова И.И. Хламидийная инфекция у новорожденных // Педиатрия, 1997. - № 3. - С. 77-80.
 116. Кешишян Е.С. Значение внутриутробного инфицирования хламидиями в формировании инфекционно-воспалительных заболеваний у недоношенных новорожденных детей: Автореф. дис. канд. мед. наук. - М. 1990.
 117. Ромашенко О.В. Генітальний хламідіоз у юних жінок // ПАГ, 1998. - № 2. – С. 83 – 85.
 118. Мартынова В.Р., Машкиллейсон А.Л., Гомберг М.А., Еременко С.Н. Урогенитальные хламидийные // Руководство для врачей. – М.: 1996. – 29 с.
 119. Ромащенко О.В., Руденко А.В. Урогенітальний хламідіоз у юних жінок // ПАГ, 1999. - № 5. - С. 110 – 113.
 120. Погодин О.К. Хламидийная инфекция в акушерстве, гинекологии и перинатологии // Учебн. пособие. – П.: ПетрГУ, 1997. – 168 с.
 121. Лобзин Ю.В., Позняк А.Л., Раевский К.К., Михайленко А.А. и др. Диагностика и лечение генерализованных форм хламидиозов у молодых людей // Уч.пособие. – С.-П.: Военно-медицинская академия, 2000. – 91 с.
 122. Запруднов А.М., Мазанкова Л.Н., Панкратова В.Н. Хламидийная инфекция у детей // Российский вестник перинатологии и педиатрии,

2002. – № 3. – С. 46 – 49.

123. Марушко Ю.В., Десятник Д.Г., Бичкова Н.Г., Марушко Т.В. та ін. Особливості сучасної діагностики захворювань, спричинених бактеріями роду *Chlamydia* // Лікарська справа., 2002. - №7. С. 3 – 5.
124. Kolben M., Kupf K., Saks M., Fischbach F. Significance of cervical chlamydia infections in pregnancy for mother and child // Gynakol. Rundsch., 1992. - Vol. 31 Suppl 2. - P. 198-201.
125. Kishore J, Agarwal J, Agrawal S, Ayyagari A. Seroanalysis of Chlamydia trachomatis and S-TORCH agents in woman with recurrent spontaneous abortions // Indian J Pathol Microbiol, 2003. - № 46 (4). – P. 684 – 687.
126. Раковская И.В. Микоплазмозы и микоплазмозы человека // Руководство для врачей. – М.: ЗАО „НИАРМЕДИК-ПЛЮС”, 1999. – 51 с.
127. Борхсениус С.Н., Чернова О.А. Микоплазмозы // - Л.: Наука, 1989. – 156 с.
128. Грачева Л.И., Гончаров Д.Б. Эпидемиология, клиника, диагностика и лечение токсоплазмоза // Метод.рекомендации. – М.: ЗАО „НИАРМЕДИК-ПЛЮС”, 1996. – 16 с.
129. Колесникова-Гартыньских Л.А. Сопутствующие инфекции при токсоплазмозе в гинекологической практике // Эпидемиология и инфекционные болезни, 1997. - № 5. – С. 36 –39.
130. Колесникова-Гартыньских Л.А. Патология беременности и плода при токсоплазмозе // Эпидемиология и инфекционные болезни, 1997. № 3. - С. 55-58.
131. В.Н.Никифорова Клиника, диагностика и лечение приобретенного токсоплазмоза у беременных женщин; профилактика врожденного токсоплазмоза //Методические рекомендации, 1990. - М. - 24 с.
132. Колесникова-Гартыньских Л.А. Значение токсоплазменной инфекции в патологии беременности и плода// Акушерство и гинекология. – 1998. - №1. – С. 45-48.
133. Трубіна Л.М., Кольцова І.Г., Тишечкіна В.О., Зубкова І.Н. Наслідки

вагітності у жінок, хворих на токсоплазмоз, при лікуванні етіотропними препаратами// Тези докл. „Перинатальні інфекції – сучасний погляд на проблему.” – Київ,1999. – С. 28-30.

134. Рахманова А.Г., Веровая А.В., Бейер Т.В., Чайка Н.А. Токсоплазмоз и СПИД // М. рекомендации для врачей. – С-П.: Межвузовская типография, 1992. – 68 с.
135. Никифоров В.Н., Мороз Б.В., Трякина И.П., Бакулев Л.П. и др. Клиника, диагностика и лечение токсоплазмоза у беременных женщин; профилактика врожденного токсоплазмоза // Метод. рекомендации. – М.: 1990. – 24 с.
136. Lebas F, Ducrocq S, Musignat V, Paris L et al. Congenital toxoplasmosis: a new case of infection during pregnancy in an previously immunized and immunocompetent woman // Arch Pediatr., 2004. - № 11(8). – P. 926 – 928.
137. Пипа Л.В., Григоренко П.П. Комплексний підхід до лабораторної діагностики токсоплазмозу // ПАГ, 2004. - № 5. – С. 86 – 90.
138. Нетребко І.Д. Рання профілактика абортів, мертвороджень, ранньої дитячої смертності і природженого токсоплазмозу у жінок з позитивними аналізами на токсоплазмоз // XIV съезд микробиологов, эпидемиологов и паразитологов: Тез. доклада. – П. 2004. – С. 189 – 190.
139. Attia R.A., el-Zayat M.M., Rizk H., Motawea S. Toxoplasma IgG and IgM antibodies. A case control study // J. Egypt. Soc. Parasitol, 1995. – v.25(№ 3). – p. 877-882.
140. Altintas N., Kuman H.A., Akisu C. et al. Toxoplasmosis in last four years in Aegean region, Turkey // J. Egypt. Soc. Parasitol, 1997. – v. 27, № 2.- P. 439 - 443.
141. Harma M, Harma M, Gungen N, Demir N. Toxoplasmosis in pregnant woman in Sanliurfa, Southeastern Anatolia, City // J Egypt Soc Parasitol., 2004. - № 34 (2). – P. 519 – 525.
142. Essawy M., Khashaba A., Magda A. et al. Study of congenital toxoplasmo-

- sis in Egyptian newborns// J. Egypt. Public. Health Assoc, 1992. - Vol. 65 № 5-6. – P. 669-680.
143. Нетребко І.Д. Токсин *Toxoplasma gondii* як причина внутрішньоутробного ураження плода у інфікованих токсоплазмами жінок // ПАГ, 2002. - № 5. – С. 74 – 77.
144. Cengiz A.T., Kiyani M., Cengiz L. et al. Determination of *Toxoplasma* IgM by ELISA in maternal blood and cord blood of infants born with abnormalities or fetal death // Mikrobiyol. Bul. –1992.- vol. 26 no. 2. - P. 121-30.
145. Самсыгина Г.А. Современные проблемы внутриутробных инфекций // Педиатрия, 1997. - № 5. - С. 34 - 35.
146. Шастина Г.В., Цинзерлинг А.В. Связь пневмопатий с внутриутробными инфекциями у детей, умерших в раннем неонатальном периоде // Вопросы охраны материнства и детства 1991. - № 10. – С. 34-37.
147. Т.М.Дрінь Аналіз перебігу вагітності та пологів у жінок з внутрішньоутробним інфікуванням плода // ПАГ., 1997. - № 1. – С. 54-57.
148. Орджоникидзе Н.В., Тютюнник В.Л. Хроническая плацентарная недостаточность при бактериальной и / или вирусной инфекции // Акушерство и гинекология, 1999. - № 4. – С. 46 – 50.
149. Бычков В.И., Образцова Е.Е., Шамарин С.В. Диагностика и лечение хронической фетоплацентарной недостаточности // Акушерство и гинекология, 1999. - № 6. – С. 3 – 5.
150. Стрижаков А.Н., Мусаев З.М., Тимохина Т.Ф., Аулечек Б.И. Системные нарушения гемодинамики при синдроме задержки роста плода как фактор риска гипоксически-ишемического поражения ЦНС и отклонений психомоторного развития детей // Акушерство и гинекология, 2003. - № 1. - С. 12 – 15.
151. Стрижаков А.Н., Баев О.Р., Буданов П.В. Система обследования и лечения беременных с нарушениями микроциркуляции родовых путей, инфекциями, передаваемыми половым путем, и восходящим инфицированием плода // Акушерство и гинекология, 2003. - № 1. – С. 47 – 50.

152. Пестрикова Т.Ю., Юрасова Е.А., Бутко Т.М., Витько Н.Ю. и др. Патоморфологическая характеристика отдельных звеньев системы мать – плацента – плод при преждевременных родах // *Акушерство и гинекология*, 2002. - № 3. – С. 25 – 27.
153. Глуховец Н.Г. Патоморфология органов поздних самопроизвольных выкидышей при восходящем инфицировании плодного пузыря // *Архив патологии*, 2000. - № 4. – С. 41 – 45.
154. Антонов П.В., Выдумкина С.П., Цинзерлинг В.А. Значение внутриутробного инфицирования центральной нервной системы вирусами простого герпеса в развитии энцефалопатий у детей раннего возраста // *Архив патологии*, 2003. - № 4. – С. 43 – 46.
155. Глуховец Н.Г. Патогенетические особенности поздних самопроизвольных выкидышей при восходящем инфицировании плодного пузыря: реакции последа // *Архив патологии*, 2000. - № 2. - С. 33 – 37.
156. Каминский Л.С. Статистическая обработка лабораторных и клинических данных // М.: Медицина, 1964. - 251 с.
157. Ашмарин И.П., Воробьев А.А. Статистические методы в микробиологических исследованиях // Л.: Медгиз, 1962. – 180 с.
158. Демидов А.В., Чарный А.М., Нагорная В.Г. и др. Цитомегаловирусная болезнь // *Терапевтический архив*, 1987. - № 6. – С. 93-97.
159. Шабалина Н.В., Длин В.В., Горчакова Л.Н. Роль герпесвирусной инфекции в развитии гломерулонефрита// *Российский вестник перинатологии и педиатрии*, 1996. - № 4. – С. 28-30.
160. Брызжикова Т.С., Юрлова Т.И. Герпетическая инфекция// *Клиническая медицина*, 1996. - № 7. - С. 7-9.
161. Мартынова В.Р., Машкиллейсон А.Л., Гомберг М.А. и др. Эпидемиология, клиника, диагностика и лечение хламидийных инфекций, токсоплазмоза и ЦМВ// *Методические рекомендации* .: - М., 1996. – 62 с.
162. Rachman MU, Cantwell R, Johnson CC et al. Inapparent genital infection with *Chlamydia trachomatis* and its potential role in the genesis of Reiter's

- syndrome. // DNA Cell Biol, 1992. – № 11 (3). – P. 215 – 219.
163. Малікова М.В. Проблема хламідіозів у сучасних умовах // Інфекційні хвороби, 1998. - № 2 .– С.5-10.
164. Служинська О.Б. Інфекційний перегепатит, обумовлений уrogenітальним хламідіозом // Педіатрія, акушерство і гінекологія, 1992. - № 2. – С. 37-38.
165. Мордухович А.С., Джаббарова Ю.К., Пахомова Ж.Е. Взаимоотношения матери и плода при железодефицитной анемии // Ташкент.:1991. – 150 с.
166. Widness JA, Schmidt RT, Sawyer ST. Erythropoietin transplacental passage – Review of animal studies // J Perinat Med. – 1995. № 23. – P.61-70.
167. Глуховец Б.И., Глуховец Н.Г., Тарасов В.Н., Мезин В.Я. и др. Патоморфологические и гормональные критерии в диагностике причин самопроизвольных выкидышей// Архив патологии. – 2001. - №5. – С. 31-36.
168. Hassold T., Chen N., Funkhauser J. et al. // Ann. Hum. Genet. – 1980/ - Vol.44. – P. 151-178.
169. Лисин В.В., Выдумкина С.П., Цимек Р.П. Исход беременности у женщин, перенесших микоплазмоз. // Вопросы охраны материнства и детства, 1990. - № 10. – С. 28 – 30.
170. Кузнецова А.В., Пауков В.С., Волощук И.Н., Демидова Е.М. Изменения компонентов внеклеточного матрикса и его регуляторов в эндометрии женщин с привычным невынашиванием беременности. // Архив патологии. – 2002. - №1. – С. 18-22.
171. Schwarz TF, Roggendorf M, Hottentrager B. Human Parvovirus B19 infection in pregnancy// The Lancet. – 1988. - № 2. – P. 566-567.
172. Cohen B. Parvovirus B19: an expanding spectrum of disease// BMJ. – 1995. - № 311. – P. 1549-1552.
173. Potter CG, Potter AC, Hatton CS. Variation of erythroid and myeloid precursors in the marrow and peripheral blood of volunteer subjects infected

- with human Parvovirus B19// J. Clin. Invest., 1987. - № 79. – P. 1486-1492.
174. Skjoldebrand-Sparre L., Tolfvenstam T., Papadogiannakis N., Wahren B. et al. Parvovirus B19 infection: association with third-trimester intrauterine fetal death// Obstetrics&Gynecology., 2000. - № 107. - P. 476-480.
175. Tiessen RG, van Elsacker-Niele AM, Vermeij-Keers C. A fetus with a Parvovirus B19 infection and congenital anomalies// Prenat.Diagn., 1994. - № 14. – P. 173-176.
176. Tadasu N., Koichi K., Toshiro H. Human fetal infection with parvovirus B19: maternal infection time in gestation, viral persistence and prognosis// The Pediatric Inf. Disease J., 2002. – V. 21, № 12. – P. 1133-1136.
177. Sifakis S., Ergazaki M., Sourvinos G., Koffa M. et al. Evaluation of Parvo B19, CMV and HPV viruses in human aborted material using the polymerase chain reaction technique// Obstetrics&Gynecology., 1998. - № 76. – P. 169-173.
178. Neal S.Young. Parvoviruses// Fields Virology. – Lippincott-Raven Publishers, Philadelphia, 1996. – 2220 p.
179. Ивановская Т.Е., Леонова Л.В. Патологическая анатомия болезней плода и ребенка // Руководство для врачей . М.: Медицина, 1989. – Т.1. –248 с.
180. Дементьева Г.М., Рюмина И.И., Кушнарера М.В. Актуальные проблемы пульмонологии новорожденных // Российский вестник перинатологии и педиатрии, 2001. - № 5. – С. 14-17.
181. Каганов С.Ю., Розина Н.Н., Богорад А.Е. Болезни легких в свете Международной статистической классификации болезней X пересмотра // Российский вестник перинатологии и педиатрии 2002. № 2. – С. 6-10.
182. Зубович В.К., Устинович А.К., Шишко Г.А. Диагностика и терапия респираторного дистресс-синдрома у новорожденных детей// Здоровоохранение Беларуси, 1993. - № 10. – С. 14-24.

183. Кузнецова Н.Ю., Тузанкина Е.Б., Чарушникова Г.А., Литвинова А.М. Особенности фосфолипидного обмена у женщин, родивших детей с синдромом дыхательных расстройств// Вопросы охраны материнства и детства, 1991. - № (36)2. – С. 51-54.
184. Сергеева Д.А. Зрелость плода и синдром дыхательных расстройств у новорожденного ребенка // Педиатрия, 1991. - № 6. – С. 93-96.
185. Сорокина С.Э. Респираторный дистресс-синдром новорожденных: возможности и перспективы пренатальной и интранатальной профилактики в Республике Беларусь// Российский вестник перинатологии и педиатрии, 2003. - № 3. – С. 17-22.
186. Абдуллаходжаева М.С., Турсунов Х.З. Частота, факторы риска и структурные варианты пневмопатии у новорожденных г. Ташкента // Лікарська справа, 2004. - № 1. – С. 20-23.
187. Боровик А.П., Кольцова И.Г., Дехтярь О.Ю., Головатюк А.Л. Герпетическая инфекция как возможная этиологическая причина развития пневмопатий новорожденных // VII научно-практическая конференция Актуальные вопросы клинической лабораторной иммунологии и аллергологии: Тез. докл. – К. 2005. – С. 25
188. Говалло В.И. Иммунология репродукции// М.: Медицина, 1987. – 304 с.
189. Хлыстова З.С. Становление системы иммуногенеза плода человека // М.: Медицина, 1987. –256 с.
190. Фролов А.Ф. Персистенция вирусов // В., И-во Винницкого мед. Университета им. Пирогова, 1995. –233 с.
191. Мавров Г.І., Чінов Г.П. Персистентна хламідійна інфекція: визначення поняття та наукове і практичне значення // Інфекційні хвороби, 2003. - № 4. – С.62-66.
192. Анкирская А.С., Гуртовой Б.Л., Елизарова И.П. Внутриутробная бактериальная инфекция плода и новорожденного// Акушерство и гинекология, 1989. -№ 5. – С. 70-77.

193. Авидность антител в диагностике инфекционных заболеваний // Руководство для врачей.: Н.Н., 2004. – С.14.
194. Пустотина О.А., Бубнова Н.И. Диагностика внутриутробной инфекции (компоненты последа и амниотической жидкости) // Акушерство и гинекология, 1999. - № 4. – С. 3 -5.
- 195 Bassiri M., Mardh P.A., Domeiko M. // J. Clin. Microbiol., 1997. – V. 35. – P. 2556 – 2562.
196. Clad F., Naudascher I., Flecken U. // Eur. J. Clin. Microbiol. Infect.Dis., 1996. – V. 15. – P. 744 – 747.
197. Masukawa A., Miyachi H., Ohshima T. // Rinsko Byori., 1997. – V. 45. – P. 673 – 678.
198. Rosenstraus M., Wang Z., Chang S.Y. // J. Clin. Microbiol., 1998. – V. 36. – P. 191 – 197.
199. Рап В.А., Максимова Т.Г., Морозова О.В., Сартакова М.Л., Голованова О.В. Использование внутренних контролей различной длины при детекции ДНК Chlamydia trachomatis методом полимеразной цепной реакции // Ж. микробиол., 1999. - № 4. – С. 78 – 81.
200. Cleary KL, Pare E, Stamilio D, Macones GA. Type-specific screening for asymptomatic herpes infection in pregnancy: a decision analysis // BJOG, 2005. – № 112 (6). – P. 731 – 736.