

Джаманкулова Ф.С.

**ПЕРИНАТАЛДЫК ИНФЕКЦИЯНЫН ТҮЙҮЛДҮККӨ ТААСИР КЫЛЫШЫ
ЖӨНҮНДӨ АЗЫРКЫ УЧУРДАГЫ КӨРҮНҮШ**

Джаманкулова Ф.С.

**СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О ВЛИЯНИИ ПЕРИНАТАЛЬНОЙ
ИНФЕКЦИИ НА ПЛОД**

F.S. Dzhamankulova

**MODERN VIEWS OF THE INFLUENCE OF PERINATAL
INFECTION ON FETUS**

УДК: 616-007-053.1+616-056.7-053.2-07 (575.2)

*Бул иште азыркы учурдагы адабияттарда перина-
талдык инфекциянын кош бойлуулуктун өнүгүшү жана
натыйжасына таасиринин өзгөчөлүгү жөнүндө талдоо
маалыматтары келтирилген. Жатындагы инфекциянын
түйүлдүккө таасири астында эмбрио-фетопатиянын
жана плацентанын баштапкы жетишсиздиги түзүлүшү
жөнүндө баяндама белдирилген. Тубаса кемтиктердин
өнүгүүсүндө TORCH - инфекциянын өзгөчө таасири жө-
нүндө билдирилген. Инфекциялык процессинин ар кандай
стадиясында иммунологиялык процесстердин өнүгүүсү
жана көрүнүшүнүн өзгөчөлүктөрү талкууланган.*

Негизги сөздөр: перинаталдык инфекция, түйүлдүк,
кош бойлуулук, тубаса кемчиликтер, иммунологиялык
процесстер.

*В настоящей статье представлен анализ данных
современной литературы, касающихся особенностей
течения и исхода беременности при перинатальной
инфекции. Приведены данные о формировании эмбрио-
фетопатий и первичной плацентарной недостаточ-
ности под влиянием внутриутробной инфекции на плод.
Подчеркнуты особенности TORCH - инфекции в разви-
тии врожденных пороков развития. Обсуждены особен-
ности формирования и проявления иммунологической
картины на различных стадиях инфекционного процесса*

Ключевые слова: перинатальная инфекция, плод,
беременность, врожденные пороки развития, иммуно-
логические процессы.

*This article presents the current literature analysis of
data on the course and outcome of pregnancy in perinatal
infection. The data on the formation of embryofetopathy
and primary placental insufficiency under influence intrauterine
infection on the fetus. Highlight features TORCH - infection in
the development of congenital malformations. The peculiarities
of formation and immunological manifestations paintings at
various stages of infection.*

Key words: perinatal infection, fetus, pregnancy,
congenital malformation, immunology.

Инфекции в период беременности, которые могут передаваться от матери к плоду, заслуживают внимания, так как они могут быть причинами нежелательных последствий, как потеря или гибель плода, преждевременные роды, повреждение плода или острая инфекция новорожденных. Вирусные и/или вирус-ассоциированные инфекции являются весьма частыми, наиболее опасными и, к сожалению, пока трудно прогнозируемыми в ежедневной практике акушера-гинеколога. Именно эти инфекции

в структуре инфекционной заболеваемости геста-
ционного периода определяют показатели перина-
тальной и неонатальной заболеваемости и смертности
[3,8,11,15,19,31].

Актуальность изучения заболеваний, вызван-
ных вирусами, обусловлена неблагоприятными по-
следствиями, которые могут возникать при первич-
ном заболевании женщины во время беременности
[13,16,28,33,35,37].

Степень нарушения здоровья плода вследствие
материнской инфекции зависят от распространен-
ности ее, риска трансмиссии к ребенку, путей
распространения, гестационного возраста во время
инфекции и иммунного статуса женщины. Воздейст-
вие вирусных инфекций на матерей часто является
незначительным, в редких случаях наблюдается
тяжелое течение болезни. Трансплацентарная транс-
миссия является частой, приводящая к фетальным и
неонатальным заболеваниям и аномалиям развития.

Беременность является уязвимым периодом,
способствующим приобретению инфекций и инфек-
ционных заболеваний. Число материнских инфек-
ций, связанных с нежелательными последствиями
беременности, продолжает расти. Воздействие мате-
ринской инфекции на плод может проявляться в
прямом воздействии токсинов или организмов, или в
опосредованном контакте в результате нарушения
функции плаценты или матки. Воздействие специфи-
ческой инфекции на развитие плода зависит от мно-
жества факторов матери и плода, включая генетиче-
ской статус, состояние питания, стадию развития
плода и анатомические факторы, такие как место и
структура кровеносных сосудов плаценты.

Генерализация инфекционного процесса у пло-
да может приводить к изменениям пролиферативно-
го характера, что приводит к формированию вторич-
ных уродств (фетопатий), которые в этом случае
являются псевдоуродствами, так как не носят пер-
вичный наследственный характер. Наиболее часты-
ми видами таких пороков при ВУИ являются: вен-
трикуломегалия, гидроцефалия, гидронефроз, пиело-
эктазия, гидроторакс, пороки ЦНС. Связь вирулен-
тности возбудителя и тяжести поражения плода
нельзя считать ни очевидной, ни прямой. Отсутствие
клинических проявлений ВУИ в неонатальном пе-
риоде не исключает возможного врожденного инфи-
цирования и манифестации заболевания в отдален-

ном периоде через несколько месяцев и даже лет жизни, иногда приводящего к инвалидизации.

Исходя из этого, пренатальная диагностика и своевременное лечение внутриутробных инфекций [ВУИ] именно в пренатальном периоде представляют особую важность [22].

В современной перинатальной и неонатальной медицине одной из актуальных проблем является перинатальные инфекции – TORCH, значимость которых в возникновении заболеваний плода и новорожденного несомненна. В эту группу инфекций включены заболевания, вызываемые безусловными возбудителями: токсоплазмоз (t), краснуха (r), герпес (h), цитомегаловирусная (с), и другие инфекции (о), куда включены ранний врожденный сифилис, вирусные гепатиты, хламидиоз и микоплазмоз.

К потенциально тератогенным вирусам относят цитомегаловирус, вирус краснухи, генитальный герпес и токсоплазмоз [17,23]. С другой стороны инфекции, вызванные, на примере *herpes simplex*, вызывают острую инфекцию новорожденных, ассоциирующуюся с летальностью и последующей заболеваемостью выживших [6,10,21,23].

Характерной особенностью вирусов семейства герпеса является тропизм к эпителиальным и нервным клеткам, способность к персистенции и латенции в организме человека [6,7]. Острые герпетические инфекции, несмотря на относительно низкую частоту у беременных, как правило осложняются формированием первичной плацентарной недостаточности, бласто- и эмбриофетопатиями, потерей плода или развитием тяжелых врожденных инфекций с поражением центральной нервной системы. Персистирующие инфекции сопряжены с нарушением неспецифической резистентности организма, формированием аутоиммунного компонента воспалительного процесса, которые в условиях гестационного иммунитета приводят к персистенции аутоантител, развитию нарушений гемостатического гомеостаза, фетоплацентарной недостаточности.

Распространенность герпесвирусной инфекции в популяции женщин и мужчин репродуктивного возраста составляет в среднем 20-46% [25,27,29,33].

Частота первичной и возвратной инфекции у супрессивных женщин меняется: от 0,7% к 4% для первичной и до 13,5% для возвратной инфекции у женщин [6,20,32,33]. Частота первичной ВПГ и/или цитомегаловирусной инфекции встречается у 1-3% беременных женщин, а латентная цитомегаловирусная колонизация, определенная положительным титром антител, обнаруживается у трети всех беременных женщин. У 20% беременных женщин наблюдается колонизация генитальным герпесом. Частота внутриутробного инфицирования составляет около 10% всех беременностей.

Некоторые врожденные инфекции, такие как краснуха, могут вызвать структурные пороки развития, в результате воздействия на органогенез [10]. Установлено, что в 22% случаев при инфицировании вирусом краснухи тяжелые наследственные нарушения у плода выявляются в 1-м триместре

и только в 10-30% - во 2-м триместре. А другие, такие как цитомегаловирус, вызывают дефекты в результате повреждения уже сформировавшихся органов и тканей. Аномалии являются постоянным, но вероятны заживления и нормальное функционирование органов.

Хотя большинство материнских инфекций не проходят через плаценту или это происходит очень редко, инфекции могут воздействовать на мать путем вирусемии, вызывая гипертермию, биохимический дисбаланс, гипоксию или нарушение питания. Эти изменения могут быть решающими для плода и иметь долговременное воздействие. Кроме того, воздействие на развивающийся плод может быть вторичным в результате исследований или лечения матери: назначение антибиотиков, антипиретиков или специфических терапевтических препаратов, рентгенографические исследования. По данным исследования эпидемии гриппа установлено, что увеличение числа аномалий могло быть, скорее всего результатом перенесенной матерью лихорадки или лечения, нежели непосредственного воздействия специфической инфекции [23,29]. Недостаточность функции плаценты при инфекции наблюдается в случаях лихорадки. Результатом же позднего проявления инфекции является нарушение иммунологического статуса плода.

Врожденная цитомегаловирусная инфекция, хотя связана со значительным риском нежелательных последствий, проявление инфекции в период родов при взаимодействии с инфицированными выделениями шейки матки, или в послеродовой период через зараженное молоко матери не связано с нежелательными последствиями, за исключением глубоко недоношенных или иммунодефицитных новорожденных.

Инфекции плода или новорожденного могут быть в результате первичной материнской инфекции, реактивации латентной инфекции или при воздействии с инфекционными компонентами, являющимися частью флоры нижнего генитального тракта. Первичная инфекция в период беременности представляет более серьезную угрозу для плода или новорожденного, нежели рецидивирующая или вторичная инфекция. Это связано с иммунным статусом матери, когда антитела матери в период воздействия инфекции обладают защитными свойствами [12].

Острые вирусные инфекции, несмотря на относительно низкую частоту у беременных, как правило осложняются формированием первичной плацентарной недостаточности, бласто- и эмбриофетопатиями, потерей плода или развитием тяжелых врожденных инфекций с поражением центральной нервной системы [6,8,9].

Хронические инфекции длительно персистирующие в организме, которые часто прогрессируют на фоне гестационной иммуносупрессии, редко приводят к порокам развития плода, однако частота патологии беременности (синдром потери плода, фетоплацентарная недостаточность, синдром задержки развития плода) соответствует таковой при

острых вирусных заболеваниях [3,11]. Причины этого кроются в способности вирусов непосредственно поражать эндотелий сосудов плаценты с развитием эндотелиопатий и нарушением местного иммунитета [26,36,34]. Вот почему эмбрион/плод начинает восприниматься организмом матери как нечто «чужеродное» и в условиях формирующейся тромбофилии отторгается или погибает. Латентная вирусная инфекция, постоянно воздействуя на систему иммунитета на фоне гестационной иммуносупрессии приводит к активации цитотоксического звена иммунной системы, способствующий к нарушению инвазии и повреждению трофобласта. Рецидивирующая инфекция, вызванная герпес вирусом, также является довольно частой, и представляет значительный риск для новорожденного.

Гестационный возраст беременности, в которой проявляется инфекция, предопределяет риск вертикальной трансмиссии и/или последствия для плода или новорожденного. Плод инфицируется в любые сроки антенатального развития. В случае краснухи гестационный возраст плода во время инфицирования предопределяет исход. Например, воздействие на плод краснухи в первый триместр беременности связано с высоким риском серьезных врожденных дефектов, таких как катаракта, аномалии сердца, сенсороневральная глухота, в то время как воздействие инфекции в более поздние сроки беременности или в послеродовом периоде создает меньшую угрозу. С другой стороны, воздействие на плод первичной цитомегаловирусной инфекции связано с риском нежелательных последствий в любой стадии беременности [20]. Ранние фетопатии проявляются гидро-, микро- и порэнцефалией. В случае позднего внутриутробного инфицирования клинические симптомы выявляются при рождении или развиваются на 3-4 месяце жизни. Удельный вес инфицирования плода в результате воздействия токсоплазмоза матери зависит от времени проявления материнской инфекции: процент является низким (10%) при инфицировании в первые две недели после зачатия и увеличивается (более 90%), если инфицирование происходит в последние две недели беременности. Риск серьезных нежелательных последствий в результате токсоплазмоза намного выше при воздействии инфекции в ранние сроки беременности нежели в поздние.

Иммунные системы матери и плода служат главным звеном в защите против инфекции, модификации течения болезни и ее уничтожении [4,18,24, 35]. Бывший контакт с инфекционным агентом обеспечивает иммунитет для предотвращения дальнейшей реинфекции. Кроме того, активная иммунизация усиливает иммунитет к разнообразию инфекционных

агентов, которые ранее были главной причиной заболеваемости и летальности матери и новорожденного.

Изучение динамики иммунного статуса беременных женщин с вирусной инфекцией показало достоверное снижение общего количества лимфоцитов, субпопуляции Т - и В - лимфоцитов, указывающую на иммунную недостаточность [14,18,34]. Результатом инфекции и разрушения Т - лимфоцит хелперов является нарушение клеточного и гуморального иммунитета [12]. При рассмотрении вопроса о вертикальной трансмиссии очевидна роль иммунитета в случаях материнской инфекции. Продукция цитокинов отражает тяжесть воспалительного процесса, переход его на системный уровень, функциональную активность клеток иммунной системы. При вирусной инфекции увеличиваются выработка противовоспалительных и провоспалительных цитокинов [2]. Гуморальный иммунитет не только обладает защитным механизмом против приобретения материнской инфекции, а также модифицирует перинатальную трансмиссию. Классическим примером этой защиты является герпесная инфекция. Известно, что иммуноглобулин класса G(IgG) обладает способностью проникать через плаценту. Этот процесс, который начинается с 16-й недели беременности, не характеризуется простой диффузией маленьких молекул, а представляет собой выборочный процесс. Некоторые IgG останавливаются на плацентарном уровне. Это достигается в результате высокого аффинитета рецепторов трофобластных клеток стромы плацентарных ворсинок. Большинство IgG матери передаются плоду в последние четыре недели беременности, что обеспечивает пассивный иммунитет для защиты в первые недели внеутробной жизни. Гуморальный иммунитет к вирусу герпеса является защитным. Первичная герпес инфекция составляет 50% риска неонатальной инфекции. И в случаях рецидивирующей герпесной инфекции риск трансмиссии во время родов составляет 5-8% [8]. В случаях некоторых инфекций, бывшая иммунизация не обеспечивает достаточной защиты от реинфекции и/или риска трансмиссии плоду во время беременности. Цитомегаловирусная инфекция является примером этого феномена. По данным исследований Сидорова И.С., Макаров И.О., Воеводин С.М. (2006 г.), лишь у 11,6% беременных женщин наблюдались анти-ЦМВ IgG антитела [18]. Однако эти антитела не уничтожают и не предотвращают рекуррентную ЦМВ инфекцию и существует риск перинатальной трансмиссии. Риск перинатальной трансмиссии ЦМВ аналогичен у пациенток как с первичной, так и с рекуррентной инфекцией.

Имуноглобулин класса М (Ig M) активно синтезируется на ранних сроках инфекционного

процесса. Из-за своей большой молекулярной массы и крупной молекулы Ig M практически не проникает через сосудистую стенку и проявляет свою активность в основном в кровеносном русле. Функциями Ig M являются: агглютинация микроорганизмов, нейтрализация вирусов, активация неспецифических факторов иммунной защиты (комплемент) и фагоцитоза, подавление синтеза малоспецифичных для данного возбудителя иммуноглобулинов. Ig M синтезируется В-лимфоцитами и относится к фракции гамма глобулинов, в которой составляет 5-10%. Иммуноглобулин M не проникает через плаценту, поэтому присутствие у плода Ig M указывает на его реакцию на инфекцию. Это наблюдается в случаях врожденных инфекций: краснухи и цитомегаловируса [18,24]. Присутствие ЦМВ специфического Ig M вполне надежный показатель острой инфекции у беременной, и титры антител Ig M могут сохраняться месяцы [30,32].

Таким образом, анализ многочисленных исследований указывает на повышение риска развития заболевания и гибели плода и новорожденного под воздействием перинатальной инфекции.

Литература:

1. Барановская Е.И., Жаворонок С.В., Супрун Л.Я. Особенности течения беременности и родов у больных с герпесвирусными инфекциями. *Акуш.гин.* 2004. - 5. - 49-50.
2. Ганковская Л.В., Ковальчук Л.В., Бахарева И.В. и др. Оценка уровней цитокинов у беременных женщин с вирусной инфекцией. 2007; 6[2]. - С. 11-13.
3. Долгушин Н.В, Макацария А.Д. Вирусные инфекции у беременных. Руководство для врачей. М.: Триада X, 2004. - С. 129.
4. Корнева М.Ю., Коровина Н.А., Заплатников А.Л. и др. Состояние здоровья внутриутробно инфицированных детей. *Росс. Вестн. перин. и пед.* 2005; 2. - С. 48-52.
5. Кошелева Н.Г., Зубжицкая Л.Б. Исходы беременности, иммуноморфологическое состояние плаценты после перенесенной ОРВИ, профилактика, лечение. *Акуш. и жен. болезней.* 2005; 3. - С. 12-18.
6. Краснопольский В.И., Тареева Т.Г., Малиновская В.В. Динамическое наблюдение за беременными с герпетическими инфекциями. *Росс.Вест. Акуш. гин.* 2006; 6. - С. 64-73.
7. Кулаков В.И. Инфекции, передаваемые половым путем - проблема настоящего и будущего. 2003; 6. - С. 3-6.
8. Кулакова В.И., Манухина И.Б., Савельева Г.М. Акушерство. *Нац. рук-во.М.: ГЭОТАР-Медиа.* 2007. - С. 1125-1127
9. Кулакова В.И., Орджоникидзе Н.В., Тютюнник В.Л. Плацентарная недостаточность и инфекция. *Рук-во для врачей.* СПб.: Спецлит, 2004.
10. Макаров О.В., Бахарева И.В., Тарашц А.Н. О внутриутробной инфекции. *Акуш. гин.* 2004; 1. - С. 10-12.
11. Макацария А.Д., Долгушина Н.В. Герпетическая инфекция, антифосфолипидный синдром и синдром потери плода. М.: Триада X, 2002. - С. 80... Маматказина Р.Р., Остроумова О.А., Ищенко А.И., Пальцев М.А. и др. Герпесвирусная инфекция и особенности противовирусного иммунитета. *Вопросы гинекоак. и перинат.* 2007. 6[4]. - С. 49-52.
12. Никонов А.П., Асцатурова О.Р. Цитомегаловирусная инфекция и беременность. *Гинекология.* 2007; 9: 1.
13. Орехов К.В. Внутриутробные инфекции и патология новорожденных. - М., 2002.
14. Орджоникидзе Н.В. Современный алгоритм обследования женщин с вирусной и/или бактериальной инфекцией до и в период беременности. *Акуш. и гин.* 2002; 5. - С. 61-62.
15. Прилепская В.Н., Назарова Н.М., Суламанидзе Л.А. и др. Заболевания аногенитальной области, ассоциированные с папилломавирусной инфекцией. - *Гинекология,* 2015. -17. 1. - С. 4-7.
16. Сидельникова В.М., Сухих Г.Т. Невынашивание беременности: Рук-во для практикующих врачей. - М., 2010.
17. Сидорова И.С., Макаров И.О., Воеводин С.М. Диагностика и лечение внутриутробной инфекции в различные периоды беременности. *Акуш. гин.* 2006; 2. - С. 40-45.
18. Скоромец А.П. Инфекционные поражения нервной системы у новорожденных: Автореф. дисс... д-ра мед. наук. - СПб., 2001.
19. Сучков С.В., Маматказина Р.Р. и др. Герпесвирусная инфекция: особенности взаимодействия вируса с системой противовирусного иммунитета. *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии.* 2007; 6:[3]:73
20. Тютюнник В.Л. *Вестн. Рос.ассоц.акуш. - гин.* 2001; 1:20-24
21. Цинзерлинг В.А., Мельникова В.Ф. Перинатальные инфекции. - СПб, 2002
22. Цхай В.Б. Перинатальное акушерство. - Н.Новгород, 2003. - С. 286-287.
23. Шабашова Н.В. Лекции по клинической иммунологии. - СПб., 1998.
24. Aynaud O., Poveda J.D et all., Frequence of herpes simplex virus, cytomegalovirus and human papillomavirus DNA in semen. *Int. J. STD AIDS.*2002; 13[80]: 547-50.
25. Bruggeman C. CMV is involved in vascular pathology. *Am. Heart J.*1999 ;138 [5]: 473-5.
26. Damato E.G., Winnen C.W. Cytomegalovirus infection perinatal implications *J. Obstet. Gynecol.Neonatal Nurs.* 2002; 31[1]: 86-92.
27. Feldman D.M., Timms D., Borigida A.F. Toxoplasmosis, parvovirus and cytomegalovirus in pregnancy. *Clin. Lab. Med.*2010; 30: 3: 709-720.
28. Gaytant M.A., Steegers E.A et all. Congenital cytomegalovirus infection review of the epidemiology and outcome. *Obstet. Gynecol.Surv.* 2002; 57[4]: 245-56
29. Gurra B., Simonazzi G., Banfi A. et all. Impact of diagnostic and cofirmatory tests and prenatal counseling on the rate pregnancy termination among women with positive cytomegalovirus immunoglobulin M antibody titers. *Am J Odstet Gynecol* 2007; 196: 221.e 1-6
30. Lombardi G., Stronati M. Congenital cytomegalovirus infection. *Minerva Pediatr.* 2005; 57[5]: 213-27
31. Nigro G., Adler S.P., La Torre R Best AM for the Congenital Cytomegalovirus Collaborating Group. *N Engl J Med* 2005; 353: 1350-1362
32. Ornoy A., Diav-Citrin O. Fetal effects of primary and secondary cytomegalovirus infection in preagnancy. *Reprod. Toxicol.* 2006; 21[4]: 399-409
33. Visseren F.L. Procoagulant activity of endothelial cells after infection with respiratory viruses. *Thromb. Haemost.* 2000; 84 [2]: 319-24
34. Weeman A.P. The immunology of pregnancy. *Thyroid.* 1999;9[7]:643-46

35. Youd P., Main J., Jackson E. CMV infection and thrombosis a causative association. J. of Inf. 2003; 46[2]: 141-3

36. Zhou Y.E., Faug F., Dong Y.S and ets. Zhonghua Er Ke Za Zhi, 2006 Jul; 44[7]: 505-8

Рецензент: д.м.н., профессор Калканбаева Ч.
