

И. И. ЕВСЮКОВА, Л. И. КОРОЛЕВА,  
Н. Г. КОШЕЛЕВА, В. Н. ПАРУСОВ,  
Л. Б. ЗУБЖИЦКАЯ, А. М. САВИЧЕВА,  
А. М. ИЩЕНКО

НИИ акушерства и гинекологии им. Д. О. Отта РАМН и Государственный НИИ особо чистых биопрепаратов, Санкт-Петербург

## КЛИНИЧЕСКИЕ И ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ПАТОЛОГИИ НОВОРОЖДЕННЫХ ПРИ ГЕНИТАЛЬНОМ ХЛАМИДИОЗЕ МАТЕРИ, ВЫЯВЛЕННОМ ВО ВРЕМЯ БЕРЕМЕННОСТИ

У 48 доношенных новорожденных и 47 их матерей (одна двойня) изучена роль хламидийной инфекции и ее возможные последствия в послеродовом периоде. 1-ю группу составили 19 детей и их матери с нормальным течением раннего послеродового периода; 2-ю – соответственно 28 матерей и 29 их детей (одна двойня) с различными функциональными нарушениями; 3-я группа – контрольная из 16 здоровых новорожденных и их матерей с нормальным течением беременности и родов. Во всех группах изучалось содержание СЗ, СЗа компонентов комплемента, уровней Ig A, M, G, циркулирующих иммунных комплексов. В 1-й группе *S. trachomatis* выявлена только у одной матери и не обнаружена у детей; во 2-й группе соответственно у 4 и 5; в 3-й группе хламидии в парах "мать-ребенок" не обнаружены. Установлены серьезные нарушения в иммунной системе детей при хламидиозе, а также тяжелые последствия при внутриутробном инфицировании *S. trachomatis*.

Известно, что хламидийная инфекция урогенитального тракта может являться причиной осложнений беременности и родов (угроза прерывания, поздний токсикоз, многоводие, слабость родовой деятельности, отслойка плаценты), что неблагоприятно отражается на состоянии плода и новорожденного [1, 3, 5]. Кроме того, у 40-50% инфицированных хламидиями беременных происходит заражение плода, тяжесть заболевания которого зависит от времени и массивности инфицирования [2]. Поэтому с целью профилактики хламидийной инфекции у ребенка рекомендовано при наличииотягощенного акушерско-гинекологического анамнеза и осложнений беременности проводить обследование женщины и при выявлении *S. trachomatis* – лечение эритромицином [3, 6]. Однако при этом далеко не всегда удается избежать развития у ребенка перинатальной патологии.

С целью выявления роли хламидийной инфекции матери в развитии патологических состояний у новорожденного нами предпринято комплексное изучение в парах «мать-ребенок» содержания СЗ и СЗа компонентов комплемента, уровней иммуноглобулинов и циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) в сопоставлении с гистологическими и иммунологическими данными последа и особенностями ранней постнатальной адаптации ребенка.

### МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

Обследовано 48 доношенных новорожденных детей (одна двойня) и их матери, у которых во время бе-

ременности в разные сроки в соскобах из цервикального канала были выявлены *S. trachomatis*. 16 женщин лечились эритромицином (250 мг 4 раза в день в течение 7-14 дней), 6 получали только местное лечение присыпками с тетрациклином в течение 10 дней, у 13 местное лечение сочеталось с приемом эритромицина внутрь в течение 14 дней. При повторном обследовании после лечения *S. trachomatis* не выявлены. 12 человек не лечились, поскольку *S. trachomatis* были обнаружены незадолго до родов.

В зависимости от клинического состояния новорожденных были сформированы 2 группы. 1-ю группу составили 19 детей с нормальным течением ранней неонатальной адаптации и их матери. Во 2-ю группу вошли 28 матерей и 29 детей, у которых имелись нарушения со стороны различных функциональных систем (ЦНС, сердечно-сосудистой системы, дыхания, желудочно-кишечного тракта и т.д.). Контрольную группу составили 16 здоровых доношенных детей и их матери, беременность и роды у которых протекали без особенностей и при обследовании хламидии и другая патогенная микрофлора не были выявлены.

При подобном разделении материала оказалось, что во II группу вошли новорожденные и их матери, у которых *S. trachomatis* преимущественно (80%) были выявлены во II-III триместрах беременности, причем 9 не лечились. У 5 женщин были также однократно выявлены *M. hominis*, у 1 – *S. albicans*, у 1 – вирус герпеса. У женщин 1-й группы в 80% случаев *S. trachomatis* выявлены в I-II триместрах беременности и

Журнал акушерства и женских болезней



только 3 женщины до родов не лечились. В двух случаях однократно выявлялись *M. hominis*.

В анамнезе матерей основной группы отмечались хронические заболевания желудочно-кишечного и урогенитального тракта, бесплодие, эрозии шейки матки, самопроизвольные выкидыши, преждевременные роды и смерть предыдущих детей в раннем неонатальном периоде. Частота выявления этих сведений у матерей 1-й и 2-й групп одинакова. Однако настоящая беременность протекала хуже у женщин 2-й группы: только у них отмечено обострение хронических заболеваний, в 2 раза чаще ОРВИ, у каждой второй — угроза прерывания в разные сроки, у каждой 5-й — слабость родовой деятельности или преждевременная отслойка плаценты. Гестоз наблюдался у 36,8% женщин первой и у 32,1% — второй группы.

После родов всем женщинам и детям неоднократно проводилось обследование для выявления *S. trachomatis*, а также других патогенных и условно патогенных микроорганизмов (стрептококков, стафилококков, микоплазм, дрожжеподобных грибов, вирусов цитомегалии и простого герпеса). *S. trachomatis* у родильниц выявляли в соскобах из цервикального канала, а у детей в отделяемом конъюнктивы нижнего века, задней стенки глотки, вульвы методом прямой микроиммунофлюоресценции и путем выделения в культуре клеток L-929, в ряде случаев использовали иммуноферментный метод диагностики.

Плаценты и внеплацентарные оболочки были подвергнуты гистологическому и иммунолюминесцентному исследованиям, для чего использовали метод прямой иммунофлюоресценции с применением стандартной сыворотки против глобулинов человека (титр 1:8), люминесцирующих сывороток против фибриногена и С3 фракции компонента (титр 1:24), а также моноспецифических сывороток против глобулинов класса А, М, G (титр 1:8), меченных флюоресцинизоцианатом (ФИТЦ).

В первые сутки после родов у матерей и дважды у детей (в 1-й и 6-

7-й дни) в крови определяли активность С3 и С3а компонентов компонента методами ИФА и белково-глобулинов классов А, М, G — методом радиальной иммунодиффузии по Манчини, ЦИК методом ИФА, а также антихламидийные антитела IgG с помощью непрямой микроиммунофлюоресценции.

Статистическую обработку результатов исследований проводили на персональном компьютере IBM AT 286 по программе *Staigraf*. Для оценки достоверности различий показателей использовали методы непараметрической статистики: критерий V (Вилконсона-Манна-Уитни), метод углового преобразования Фишера, критерий Колмогорова-Смирнова.

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

Результаты исследований показали, что новорожденные 1-й группы имели массу тела  $3538 \pm 107$  г, длину  $51,1 \pm 0,4$  см. Оценка при рождении по шкале Апгар 7-10 баллов. Состояние всех расценивалось как удовлетворительное, лишь у 8 из них в первые 48-72 часа были незначительно угнетены физиологические рефлексы и наблюдался тремор рук. Большинство детей к концу первой недели восстановили свой первоначальный вес. *S. trachomatis* у детей не выделены, хотя у одной матери они были обнаружены после родов в соскобе из цервикального канала.

Антихламидийные антитела в крови как у детей, так и у матерей отсутствовали.

Новорожденные 2-й группы имели среднюю массу тела  $3174 \pm 86$  г, рост  $50,3 \pm 0,5$  см, но у 4-х из них имелась гипотрофия (I-III степени) и к 9-му дню жизни только 41,4% детей восстановили первоначальную массу тела. Три ребенка родились в асфиксии — оценка по шкале Апгар 2, 3, 6 баллов, у остальных — 7-10 баллов.

У всех детей имелись неврологические нарушения в виде синдромов нервно-рефлекторной возбудимости или угнетения функций ЦНС. У 16 детей они сохранялись в течение первой недели жизни, у 11 — две-три

недели, в двух случаях, закончившихся летальным исходом, они прогрессивно нарастали, несмотря на проводимую терапию. УЗИ мозга выявило лишь диффузный отек паренхимы, кровоизлияний не было.

Расстройства функции внешнего дыхания имелись у 45% детей, причем у 5 из них (3 родились в асфиксии) дыхательные нарушения наблюдались с первых минут жизни и прогрессивно нарастали, что потребовало применения оксигенации с повышенным давлением на выдохе и/или ИВЛ. Рентгенографическое исследование выявило у них усиление прикорневого легочного рисунка и перибронхиальную инфильтрацию.

Изменения со стороны сердечно-сосудистой системы у 7 детей (24,1%) проявлялись в виде глухости и нечистоты сердечных тонов, склонности к тахикардии. При этом данные ЭКГ указывали на перегрузку правых отделов сердца, нарушение процессов проведения возбуждения.

У 8 детей (27,5%) наблюдались срыгивания, раннее появление опрелостей при нормальном характере стула. В двух случаях, закончившихся летальным исходом, имелось увеличение печени и развился ДВС-синдром.

*S. trachomatis* выделены у 5 детей, причем у 3 из них обнаружены антихламидийные антитела в титрах 1:16 (2) и 1:128 (1). У 4 матерей этих детей выявлены *S. trachomatis* и только у 2 из них обнаружены в крови антихламидийные антитела в титрах 1:32 — 1:64.

Только антихламидийные антитела обнаружены в крови еще у 9 детей этой группы: 1:8 (у 3), 1:16 (у 3), 1:32 (у 2), 1:128 (у одного). У двух матерей этих детей также были выявлены антихламидийные антитела в титрах 1:8 и 1:64, поэтому их наличие у детей этих матерей рассматривали как пассивную диффузию.

На основании клинической картины заболевания, данных лабораторных, микробиологических и серологических исследований пары «мать-ребенок» в 12 случаях был поставлен диагноз внутриутробной



хламидийной инфекции, из которых 2 закончились смертью детей от тяжелой внутриутробной пневмонии. На секции при патологоанатомическом исследовании обнаружена мелкоочаговая пневмония, преимущественно с серозно-макрофагальным экссудатом, а из ткани легких выделены *S.trachomatis*.

Состояние 17 детей этой группы (58,6%) расценивалось как следствие неблагоприятных влияний в период внутриутробного развития, что выразилось в затрудненной адаптации к новым условиям среды.

Анализ показателей иммунологической реактивности позволил установить, что у детей второй группы была более слабой активация С3 компонента комплемента — уровень С3а был низкий (табл. 1), причем у инфицированных хламидиями новорожденных и их матерей в отдельных сыворотках выявлены аномальные С3а-содержащие фрагменты комплемента, которые можно рассматривать как продукты протеолиза С3, подвергшегося атакам ферментов, освободившихся из клеток поврежденных тканей.

Таблица 1

Уровни С3а фрагмента С3 компонента комплемента в сыворотке крови у детей и их матерей			
Группы	1-я	2-я	Контроль
<b>Контингенты</b>			
Родильницы	174.2 ± 29.8*	186.8 ± 46.6*	96.3 ± 10.6
<b>Новорожденные</b>			
1-й день жизни	143.3 ± 21.6*	114.4 ± 15.0	90.9 ± 19.9
7-й день жизни	147.6 ± 29.6*	101.6 ± 21.5	73.8 ± 8.5

\* при  $p < 0.05$  по отношению к контролю

Хотя средние уровни С3а у матерей 2-й группы так же, как и первой, выше, чем у детей, однако индивидуальный анализ в парах «мать-ребенок» показал, что во 2-й группе уровень С3 только в 50%, а С3а — в 30% случаев была выше у матери, чем у ребенка. В то же время в парах первой и контрольной групп эти показатели у всех матерей были выше, чем у детей ( $p < 0.05$ ).

Уровень ЦИК в сыворотке крови детей и матерей 2-й группы был таким же, как в первой (у детей соответственно  $0.8 \pm 0.2$  г/л и  $1.1 \pm 0.2$  г/л, а у матерей  $2.8 \pm 0.5$  г/л и  $2.4 \pm 0.4$  г/л), но в 2 раза превышал показатели в контроле, которые составляли у детей  $0.4 \pm 0.1$  г/л, у матерей  $1.0 \pm 0.2$  г/л). Имелась прямая корреляционная связь между уровнем ЦИК у матери и ребенка ( $R = 0.6$ ), которая у пациентов 1-й группы и в контроле отсутствовала. Уровни IgG у детей и IgA, IgM, IgG у матерей первой и второй

групп были достоверно ниже, чем в контроле ( $p < 0.05$ ), но самые низкие значения IgG отмечались у детей 2-й группы ( $638.0 \pm 36.7$  мг% против  $701.0 \pm 49.4$  мг% —  $p < 0.05$  и  $779.4 \pm 44$  мг% в контроле —  $p > 0.05$ ).

У всех обследованных детей, как и у их матерей, обнаружена обратная корреляционная связь между уровнями IgG и ЦИК (в контроле  $R = -0.7$ , в 1-й группе =  $-0.6$ , во 2-й группе =  $-0.5$ ).

Характерной особенностью последов женщин 1-й и 2-й групп явилось наличие фиксированных комплемент-связанных иммунных комплексов (ФИК). Как правило, это было сочетание С3в фрагмента С3 компонента комплемента с IgM и IgG, тогда как сочетание с IgA встречалось в 50% и 60% случаев. В плацентарной ткани ФИК обнаружены на базальной мембране ворсинчатого хориона и в эндотелии сосудов, а во внеплацентарных оболочках — на базальной мембране амни-

она, в хорионе и в децидуальной ткани. Чаще, чем в контроле, выявлялся фибриноген ( $p > 0.05$ ). ФИК с одинаковой частотой выявлялись в последах женщины 1-й и 2-й групп. Однако индивидуальный анализ показал, что в последах 2-й группы с большей частотой наблюдалась повышенная степень люминесценции тканей, что указывало на возможность их большего повреждения.

Действительно, при гистологическом исследовании этих последов чаще выявлялись патологическая незрелость ворсинчатого хориона, хуже были выражены компенсаторно-приспособительные реакции, наблюдалась высокая степень выраженности инволютивно-дистрофических процессов, сопровождавшихся в 33,3% плацентарной недостаточностью (табл. 2). Во 2-й группе в 86,7% случаев имелись воспалительные изменения в плаценте и в оболочках в виде очагового децидуита или краевого хориодецидуита с преобладанием в воспалительном экссудате лимфоцитов.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Сопоставление данных, полученных при обследовании ребенка, матери, плаценты и плодных оболочек, показывает, что при выявлении и лечении генитального хламидиоза во время беременности ее исход для плода зависит как от степени поражения последа (которое имеет всегда), так и от активации системы комплемента у матери и особенно у ребенка. Можно полагать, что при первичном заражении *S.trachomatis* или реактивации латентной инфекции во время беременности реализация иммунного ответа организма женщины в значительной мере зависит от активации системы комплемента и мононуклеарных фагоцитов. Длительность и интенсивность этого процесса на фоне связанных с беременностью изменений численности и функционального состояния Т и В лимфоцитов [4] определяют возникновение и характер воспалительной реакции последа и, следовательно, его поражение. При этом могут иметь место как цитотоксическая, так и иммунопатологи-

Частота выявления различных признаков, характеризующих состояние плаценты у обследованных женщин, %

Группы	Основные группы			Контрольная группа (n = 16)
	1-я (n = 14)	2-я (n = 15)	все последы (n=29)	
1. Зрелость ворсинчатого хориона:				
а) соответствует сроку беременности	42,9 ± 13,2**	26,7 ± 11,4***	34,5 ± 8,8****	87,5 ± 8,3
б) диссоциированное созревание	50,0 ± 13,3**	20,0 ± 10,3	34,5 ± 8,8	6,3 ± 6,1
в) патологическая незрелость	7,1 ± 6,9*	46,7 ± 12,9***	27,6 ± 8,3****	6,3 ± 6,1
г) хаотичное расположение фиброзированных ворсин	0,0 ± 5,9	6,7 ± 6,4	3,4 ± 3,3	0,0 ± 5,3
2. Выраженность компенсаторно-приспособительных реакций:				
высокая	64,3 ± 12,8*	26,7 ± 11,4	44,8 ± 9,2	37,5 ± 12,1
умеренная	35,7 ± 12,8	60,0 ± 11,4	48,3 ± 9,3	62,5 ± 12,1
низкая	0,0 ± 5,9	13,3 ± 8,8	6,9 ± 4,7	0,0 ± 5,3
3. Выраженность инволютивно-дистрофических процессов:				
высокая	0,0 ± 5,9*	26,7 ± 11,4**	13,8 ± 6,4	0,0 ± 5,3
умеренная	64,3 ± 12,8	60,0 ± 12,6	62,1 ± 9,0	62,5 ± 12,1
низкая	35,7 ± 12,8	13,3 ± 8,8	24,1 ± 7,9	37,5 ± 12,1
4. Плацентарная недостаточность	0,0 ± 5,9*	33,3 ± 12,2***	17,2 ± 7,0	0,0 ± 5,3

- \* - при  $p < 0,05$  между 1-й и 2-й группами;  
 \*\* - при  $p < 0,05$  между 1-й и контрольной группами;  
 \*\*\* - при  $p < 0,05$  между 2-й и контрольной группами;  
 \*\*\*\* - при  $p < 0,05$  между всей основной и контрольной группами.

ческая реакции, а также их сочетание. Образование и медленное удаление из последа комплемент-фиксированных иммунных комплексов (даже в случае элиминации антигена самого возбудителя) может запускать целый каскад иммунопатологических реакций, приводящих к поражению эндотелия, нарушениям микроциркуляции и к структурным повреждениям тканей последа.

Перинатальная патология у плода и новорожденного ребенка может быть связана с развитием у него инфекционного процесса (при проникновении *S. trachomatis* из тканей последа и околоплодных вод) или с запуском иммунопатологических реакций в связи с проникновением в сосудистое русло и желудочно-кишечный тракт комплемент-связанных иммунных комплексов. Может иметь место и сочетание

обоих механизмов. Вот почему у детей от матерей с генитальным хламидиозом на первый план в период постнатальной адаптации выступают симптомы неспецифического воспалительного процесса, при котором основной мишенью является эндотелий.

Результаты работы указывают на необходимость обследования на хламидиоз всех женщин сотягощенным акушерско-гинекологическим анамнезом еще на этапе планирования семьи или при первой явке в женскую консультацию на самых ранних сроках беременности. Вопросы терапии генитального хламидиоза у беременных нуждаются в дальнейшей разработке.

#### Литература

1. Айламазян Э. К. Современное состояние проблемы перинатальных инфекций // Вестн. рос. ассоц. акуш.-гинекол. — 1995. — № 2. — С. 3-11.
2. Евсюкова И. И. Хламидийная инфекция матери и ее влияние на потомство // Terra medica. — 1996. — № 4. — С. 31-35.
3. Кошелева Н. Г., Башмакова М. А., Евсюкова И. И. Тактика ведения беременности, родов и новорожденных при урогенитальной инфекции // Акуш. и гинекол. — 1989. — № 8. — С. 74-77.
4. Плескановская С. А., Ахтанова З. М. Иммунологические аспекты гестационного периода // Вопр. охр. матер. и детства. — 1990. — Т. 35. — № 9. — С. 57-62.
5. Савичева А. М., Милорадович В. М., Пекер В. Е., Башмакова М. А. Клиника, диагностика и лечение урогенитального хламидиоза // Акуш. и гинекол. — 1989. — № 7. — С. 74-78.
6. Weber J.T., Johnson R.E. New Treatments for chlamydia trachomatis Genital Infection // Clin. Infect. Diseases. — 1995. — V. 20., Suppl. 1. — P. 66-71.