

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

© Коллектив авторов, 2012
УДК 616.988+616.916.1]-053.7-07

**ВЫЯВЛЕНИЕ ГЕРПЕТИЧЕСКИХ ИНФЕКЦИЙ И ВИРУСА КРАСНУХИ
У ПЛОДОВ И НОВОРОЖДЕННЫХ С ПОРОКАМИ РАЗВИТИЯ
И ПРИЗНАКАМИ ВНУТРИУТРОБНОГО ИНФИЦИРОВАНИЯ**

И.Б. Репина, Л.В. Феклисова, М.Ю. Калугина, С.А. Ключков

ГУ Московский областной научно-исследовательский клинический институт
им. М.Ф. Владимирского, г. Москва

Проведено обследование мазков отпечатков 79 погибших плодов, выкидышей, новорожденных с аномалиями развития и признаками внутриутробной инфекции с целью определения частоты инфицирования герпетическими вирусами: вирусом герпеса человека 6 типа (ВГЧ-6), цитомегаловирусом (ЦМВ), Эпштейна –Барр вирусом (ВЭБ) и вирусом краснухи, выяснения особенностей течения ante- и неонатального периода, причин развития летального исхода, определения гистологических маркеров внутриутробной инфекции.

Ключевые слова: новорожденный, внутриутробная инфекция, неонатальный период, герпетические вирусы, вирус краснухи, реакция непрямой иммунофлюоресценции (РНИФ).

Врожденная патология и внутриутробные инфекции занимают ведущее место в структуре инвалидности, перинатальной и младенческой смертности. Показатели регистрации врожденных пороков развития (ВПР) составляют 4,0-6,0% у новорожденных, их вклад в структуру младенческой смертности достигает 35-40% [1]. Внутриутробная инфекция диагностируется у 27-36,6% детей, рожденных живыми у матерей группы высокого инфекционного риска, обуславливая от 11% до 45% перинатальных потерь, достигая по данным разных авторов 65,6%. Затраты на лечение, реабилитацию детей с ВПР и признаками врожденной инфекции крайне высоки вследствие их тяжести и последствий для здоровья и жизнеспособности, что определяет актуальность дородовой диагностики, проведение мероприятий профилактической направленности. Бесспорно, крайне неблагоприятным является воздействие в антенатальном периоде вирусных инфекций, к числу которых относятся цитомегаловирусная, краснушная

инфекция [2, 3, 4]. На сегодняшний день сохраняются проблемы диагностики вирусных инфекций, сложности интерпретации результатов лабораторного обследования матери и плода, практически не изучена роль таких герпетических инфекций, как герпесвирусная инфекция человека 6 типа и вируса Эпштейна-Барра.

Материалы и методы

В нашей работе проведено обследование мазков отпечатков органов (головного мозга, сердца, печени) от 79 плодов, выкидышей, новорожденных, погибших в ante-, intra- и перинатальном периоде на наличие антигенов вируса краснухи, цитомегаловируса (ЦМВ), герпеса человека 6 типа (ВГЧ-6), вируса Эпштейна-Барр (ВЭБ). Всего исследовано 711 образцов. В работе были апробированы экспериментальные серии диагностических тест систем для выявления герпетических вирусов: цитомегаловируса, вируса герпеса человека 6 типа, Эпштейна-Барр вируса и их ранних или поздних антигенов и вируса краснухи в реакции непрямой имму-

нофлюоресценции (рНИФ). Исследования выполнены в лаборатории эпидемиологии оппортунистических инфекций НИИЭМ им. Н.Ф. Гамалеи (г. Москва).

Изучение факторов, определяющих осложненное течение беременности у женщин, позволило установить, что признаками ОАГА у 22,8% были мертворождения (5,6%), выкидыши (22,2%), повторные медаборты (72,2%). Информативными были сведения об инфекционном статусе беременных. Так, ранее одна из женщин получала лечение по поводу сифилиса, еще одна беременная – по поводу гепатита С, три женщины лечились от генитального уреаплазмоза. При дородовом обследовании на TORCH – синдром положительные результаты получены у 7,5% женщин. Различными методами диагностики были установлены маркеры ЦМВИ, ВПГ и микоплазмоза. У женщин с 5 и более беременностями не-

благоприятные факторы регистрировались с наибольшей частотой.

К сожалению, несмотря на то, что более половины женщин были первородящими и средний их возраст не превысил $24,7 \pm 3,7$ лет, на ранних сроках беременности не удалось установить признаки антенатального инфицирования и аномалий развития плода и предотвратить наступление летальных исходов у новорожденных.

Информация о соматическом статусе матерей была скудной и в единичных случаях содержала сведения о наличии у них пиелонефрита, ВСД, ожирения, хронического тонзиллита.

Изучение своеобразия течения настоящей беременности по триместрам позволило выявить, что в подавляющем большинстве – в 75,9% оно было осложненным как для здоровья матери, так и для плода (табл. 1).

Таблица 1

**Частота регистрации неблагоприятных факторов
осложненного течения беременности у женщин**

Клинические проявления осложненного течения беременности	Число женщин с осложненным течением беременности по триместрам			
	1 триместр абс.	2 триместр абс.	3 триместр абс.	Всего абс.
Анемия	1	-	-	1
Обмороки	1	-	-	1
Пиелонефрит	-	1	-	1
Гестоз	8	1	1	10*
Эклампсия и преэклампсия	-	-	2	2
ОРВИ+токсикоз	1	-	-	1
Угроза прерывания	6	15	8	29*
Внутриутробная гипоксия плода	-	1	1	2
Начавшийся выкидыш	-	1	1	2
ОРВИ	4	1	1	6*
Многоводие	-	1	-	1
Задержка развития	-	-	1	1
Угроза прерывания +ОРВИ	-	-	2	2
Эндометриит	-	-	1	1
Всего	21	21	18	60

Примечания: * - $p < 0,05$ – различие достоверно, ОРВИ – острые респираторные вирусные инфекции; абс. – абсолютные значения.

Данные таблицы свидетельствуют, что достоверно чаще регистрировали угрозу прерывания, гестоз, заболевания острыми респираторными инфекциями независимо от триместра беременности. Несмотря на представленные данные, можно ожидать, что показатели являются заниженными вследствие неблагоприятного социального статуса ряда женщин и отсутствия дородового наблюдения в половине случаев.

Длительность безводного периода колебалась от 11 до 148 часов, в среднем составила $67,0 \pm 21,04$ часов, домашнее отхождение вод отмечено у 1 беременной. Измененный характер околоплодных вод зафиксирован в 6 наблюдениях. Маловодие, меконияльные, мутные и зеленые воды явились проявлением хронической декомпенсированной плацентарной недостаточности по данным морфологического исследования плацент. Наиболее информативным явилось изучение состояния плаценты у 21,5% женщин, позволившее установить субкомпенсированный (46,2%) или декомпенсированный (53,8%) характер плацентарной недостаточности. По содержанию клеточного состава в оболочках плаценты подтверждался вирусный (41,6%), бактериальный (33,4%) или вирусно-бактериальный (25,0%) характер поражения. Специфическая картина изменений для хламидийной инфекции выявлена в плаценте одной беременной.

Настоящая беременность у женщин по срокам гестации закончилась в 5,1% случаев выкидышами, в 93,6% рождением плодов и в одном случае – на стадии эмбриона (8 нед.). Мертворожденных детей было 27,8%, из них в антенатальном периоде погибло 9,0%, в интранатальном – 91% детей. Причинами мертворождения были: индуцированный выкидыш по ме-

дицинским показаниям, самопроизвольный выкидыш, преждевременные роды мертвым плодом.

Масса плодов колебалась от 350 до 404 г. Практически равным было соотношение по полу: 36 девочек и 43 мальчика.

Сроки летальных исходов у детей, погибших в постнатальном периоде, были различными: 57,5% новорожденных достоверно чаще погибали в раннем неонатальном периоде ($p < 0,05$), из них каждый пятый ребенок – в первые сутки. В позднем неонатальном периоде погибло треть детей, и только у 10,0% новорожденных длительность жизни превысила 28 дней. Таким образом, у детей с признаками внутриутробного инфицирования и пороками развития первые часы жизни являются наиболее критическими и требуют адекватных терапевтических мероприятий.

Спектр направляющих диагнозов на патологоанатомическое вскрытие включал в себя: признаки внутриутробного инфицирования плода (56,9%), врожденные аномалии развития (16,5%), из них в 5 наблюдениях множественные, признаки антенатальной асфиксии (13,9%), родовую травму (2,5%), СДР (5,1%), интранатальную асфиксию (2,5%), Болезнь Дауна с ВПС (1,3%), гемолитическую болезнь новорожденного (1,3%).

Врожденные пороки развития были диагностированы у каждого десятого ребенка, из них множественные – в 55,5% (табл. 2). УЗИ исследование позволило выявить врожденные пороки развития центральной нервной системы, почек во втором триместре беременности у 7 плодов, что послужило поводом для прерывания беременности у 4 женщин по медицинским показаниям.

Таблица 2

Клинические проявления врожденных аномалий развития плода

Врожденные пороки развития	Число детей	
	абс.	%
почек	7	22,6
сердца	4	12,9
центральной нервной системы	7	22,6
кишечника	3	9,7
легких	5	16,1
надпочечников	1	3,2
лимфатических сосудов	1	3,2
костно-мышечной системы	2	6,5
глаз (микрофтальмия)	1	3,2

В нашей работе с наибольшей частотой регистрировались пороки развития почек, центральной нервной системы, что частично объясняется профилем специализированных отделений больницы.

Среди состояний, которые обусловили летальный исход, можно указать синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания у 55,7% детей, внутрижелудочковое кровоизлияние у 35,4% детей, синдром дыхательных расстройств у 40,5% детей, болезнь гиалино-

вых мембран у 19,0% детей, инфекционно-токсический шок у 17,7% детей.

В результате исследования было установлено, что частота инфицирования исследуемыми вирусами составила 83,5% (у 66). С наибольшей частотой регистрировался ВГЧ-6 – 68,1% (у 45), ЦМВИ – в 46,9% (у 31), реже вирус краснухи – 36,3% (у 24) и ВЭБ – 19,6% (у 13). Микст – инфицирование представляло комбинацию различных вирусов (табл. 3, 4).

Таблица 3

Частота регистрации вирусных агентов при моно- и микст-вирусном инфицировании в мазках – отпечатках органов

Вирусные инфекции	Число детей	
	абс.	%
краснуха	6	9,1
вирус герпеса человека 6 типа	16	24,2
цитомегаловирус	5	7,5
вирус Эпштейна-Барр	4	6,0
краснуха + вирус герпеса человека 6 типа + цитомегаловирус	8	12,1
краснуха+цитомегаловирус+вирус Эпштейна-Барр	1	1,6
краснуха+вирус герпеса человека 6 типа+вирус Эпштейна-Барр	1	1,6
вирус герпеса человека 6 типа+цитомегаловирус+вирус Эпштейна-Барр	2	3,0
краснуха + вирус герпеса человека 6 типа	6	9,0
вирус герпеса человека 6 типа+ цитомегаловирус	11	16,6
цитомегаловирус+вирус Эпштейна-Барр	3	4,5
краснуха + цитомегаловирус	1	1,6
вирус герпеса человека 6 типа+вирус Эпштейна-Барр	1	1,6
краснуха+вирус Эпштейна-Барр	1	1,6
Всего	66	100

Инфекции регистрировалась в виде моно- (47,7%) и в виде микстинфекции (52,3%). Среди моноинфекций преобладал

ВГЧ-6 (51,6%), вирус краснухи, ЦМВ, ВЭБ регистрировались в 19,4%, 16,1% и 12,9% наблюдений соответственно.

Таблица 4

Частота регистрации микст-вирусных ассоциаций

Сочетание вирусов	Число детей	
	абс.	%
краснуха+вирус герпеса человека 6 типа+ цитомегаловирус	8	22,8
краснуха+цитомегаловирус+вирус Эпштейна-Барр	1	2,9
краснуха+вирус герпеса человека 6 типа+вирус Эпштейна-Барр	1	2,9
вирус герпеса человека 6 типа+цитомегаловирус+вирус Эпштейна-Барр	2	5,7
краснуха + вирус герпеса человека 6 типа	6	17,1
вирус герпеса человека 6 типа + цитомегаловирус	11	31,4
цитомегаловирус+вирус Эпштейна-Барр	3	8,5
краснуха + цитомегаловирус	1	2,9
вирус герпеса человека 6 типа+вирус Эпштейна-Барр	1	2,9
краснуха+вирус Эпштейна-Барр	1	2,9
Всего	35	100

Детекция вирусных агентов при микстинфицировании была различной. С наибольшей частотой – в 65,7% выявляли ассоциации двух инфекций, в 32,4% образцов установлено сочетание трех вирусов.

Обнаружение вирусных инфекций отличалось в зависимости от локуса обследования. С наибольшей частотой вирусы регистрировались в тканях головного мозга, что может быть связано с повышенной васкуляризацией, ранней заклад-

кой органа, особенностями детекции и тропностью вирусов к определенному локусу. Эти результаты согласуются с работами других авторов [5]. Особенностью для ВЭБ явилось высокая частота регистрации его в ткани печени.

Изучение факторов инфицирования в зависимости от сроков беременности выявило, что моно – инфицирование и микст – инфицирование было различным (табл. 5).

Таблица 5

Частота регистрации моно- и микст-вирусного инфицирования детей в зависимости от сроков беременности

Срок беременности (нед.)	Число детей			
	с моноинфекцией (n= 31)		с микстинфекцией (n=35)	
	абс.	%	абс.	%
≥1 – ≤12	1	3,2	-	-
≤13 – ≤24	4	12,9	7	20,0
≥ 25	26	83,9	28	80,0
Всего	31	100	35	100

Из таблицы видно, что частота регистрации герпетических вирусов и вируса краснухи у новорожденных прямо коррелировала со сроками беременности, что может быть связано с развитием летального исхода и обследованием в данном периоде и возрастанием инфицирования во II и III триметрах беременности.

Выводы

1. Результаты проведенного исследования показали, что герпетические вирусы: ЦМВ, ВГЧ-6, ВЭБ и вирус краснухи регистрируются со значительной частотой у детей с пороками развития и признаками внутриутробной инфекции в виде микстинфицирования.

2. Отсутствие патогномичных клинических и морфогистологических признаков для каждого из вирусных агентов диктует необходимость обязательного исследования погибших выкидышей, новорожденных с пороками развития и неонатальной патологией на маркеры герпетических инфекций и краснуху.

3. Полученные результаты позволят разработать комплекс профилактических мероприятий с включением лабораторного обследования беременных на маркеры герпетических инфекций и краснуху и совершенствовать тактику лечения тяже-

лых новорожденных в первые часы неонатального периода.

Литература

1. Дементьева Д.М. О влиянии внутриутробных инфекций на возникновение врожденных пороков у детей / Д.М. Дементьева, С.М. Безроднова, И.М. Макаренко // Детские инфекции. – 2011. – Т. 10, №2. – С. 29-31.
2. Preconceptional primary human cytomegalovirus infection and risk of congenital infection / M. Revello [et. al.] // J. Infect. Dis. – 2006. – Vol. 193, №6. – P. 783-787.
3. Sauerbrei A. Herpes simplex and varicella – zoster virus infections during pregnancy: current concepts of preventions, diagnosis and therapy / A. Sauerbrei, P. Wutzler // Med. Microbiol. Immunol. – 2007. – Vol. 196, №2. – Part 1: herpes simplex virus infections. – P. 89-94.
4. Володин Н.Н. Протокол диагностики, лечения и профилактики внутриутробных инфекций у новорожденных детей / Н.Н. Володин. – М.: ГОУ ВУНМЦ МЗ РФ, 2002. – 100 с.
5. Выявление маркеров вируса простого герпеса и цитомегаловируса в материалах аутопсии плодов и умерших новорожденных / А.А. Адиева [и др.] // Детские инфекции. – 2009. – Т. 8, №3. – С. 17-22.

IDENTIFICATION HERPES INFECTION, RUBELLA VIRUS IN THE FETUS AND NEWBORN WITH MALFORMATIONS AND SIGNS OF INTRAUTERINE INFECTION

I.B. Repina, L.V. Feklisova, M.U. Kalugina, S.A. Klochkov

The examination of smears prints 79 dead fetuses, miscarriages, babies with abnormalities and signs of intrauterine infection in order to determine the frequency of infection with herpes viruses: human herpes virus type 6 (HHV-6), cytomegalovirus (CMV), Epstein-Barr virus (EBV) and rubella virus clarify features of current ante-and neonatal period, causes of death, the definition of histological markers of intrauterine infection.

Key words: newborn, intrauterine infection, the neonatal period, herpes virus, rubella virus, the reaction of indirect immunofluorescence (RNIF).

Феклисова Людмила Владимировна – д.м.н., проф.
E-mail: moniki@monikiweb.ru.