



Иммунокомпрометированная беременность: исходы для плода

Е.А. Левкова, д.м.н., проф., Н.С. Татаурщикова, д.м.н., проф.,
А.Л. Тутьельян, д.м.н., член-корр. РАН, А.В. Комолова

Адрес для переписки: Елена Анатольевна Левкова, elenaalevkova@gmail.com

Для цитирования: Левкова Е.А., Татаурщикова Н.С., Тутьельян А.Л., Комолова А.В. Иммунокомпрометированная беременность: исходы для плода. Эффективная фармакотерапия. 2024; 20 (38): 50–53.

DOI 10.33978/2307-3586-2024-20-38-50-53

В статье рассмотрены основные инфекции, связанные с TORCH-комплексом, и их влияние на систему «мать – плацента – плод». Описываются патогенетические механизмы и патоморфологические изменения в плаценте. Приводятся также результаты ретроспективных и проспективных исследований развития плода внутриутробно на протяжении всего периода гестации. Представлены доказательства сочетанного воздействия инфекций на функциональную систему «мать – плацента – плод» на фоне хронического кислородного голодания.

Ключевые слова: инфекции TORCH-комплекса, внутриутробное развитие плода, гестация, физиологическое и патологическое течение беременности, плацента, гистоморфологические исследования, внутриутробная гипоксия

Введение

Основными патофизиологическими факторами, приводящими к нарушению гомеостаза, являются хроническая гипоксия и инфекции. В структуре перинатальных потерь доминирующее место занимают инфекционные заболевания, обуславливающие от 11 до 45% случаев внутриутробной гибели плода [1].

Актуальность проблемы внутриутробной инфекции обусловлена не только существенными пери- и постнатальными потерями, но и тем, что у детей, перенесших тяжелые формы внутриутробной инфекции, часто развиваются серьезные нарушения здоровья, нередко приводящие к инвалидизации и снижению качества жизни в целом [1, 2]. При этом у женщин репродуктивного возраста среди перенесенных гинекологических заболеваний, в том числе воспалительных, поражения половых органов бактериально-вирусной природы занимают 50% [3].

На сегодняшний день в области медицинской науки известно свыше 2500 различных острых и хронических инфекций. В период беременности женщина может подвергнуться риску заражения любой из них, и каждая такая инфекция способна негативно повлиять на процесс беременности, а также на развитие плаценты и плода [3, 4]. Среди инфекционных

поражений наиболее распространена герпесвирусная инфекция (вирус простого герпеса 1 и 2 типов, вирус герпеса человека 5 типа, или цитомегаловирус). К часто встречающимся инфекциям также относятся хламидии, микоплазмы, кандиды, аспергиллы, токсоплазмы [4–6].

В последние годы произошли существенные изменения в этиологии инфекционной патологии у беременных, плодов и новорожденных. Основным трендом стало преобладание оппортунистических инфекций в виде смешанных ассоциаций. Ученые связывают изменения в структуре возбудителей инфекций с ослаблением иммунной защиты населения, ухудшением экологической ситуации, широким применением антибиотиков и других лекарственных препаратов, нарушающих баланс микрофлоры организма и обладающих иммуносупрессивным действием [1, 7, 8].

В научных исследованиях наиболее часто проводится анализ причинно-следственных связей в системе «патоген – заболевание», когда наличие инфекционного заболевания не вызывает сомнения. В то же время более актуальным является изучение степени контаминации у индивидов, в частности у женщин, вступивших в беременность, вне воспалительного процесса [2–4] и влияния латентных, хрониче-



ских инфекций на внутриутробное развитие плода и постнатальное развитие ребенка раннего возраста. Цель исследования – провести оценку влияния инфекционного фактора на функциональную систему «мать – плацента – плод» при физиологическом и патологическом течении беременности.

Материал и методы

Дизайн исследования включал обследование женщин с физиологическим и патологическим течением беременности. Временной интервал – с 2005 по 2012 г. Клиническая база – КГБУЗ «Перинатальный центр» Министерства здравоохранения Хабаровского края. С 2012 по 2018 г. – «Высший центр» Сибирского отделения Российской академии наук.

У всех пациенток было получено информированное согласие на участие в исследовании и обработку персональных данных согласно Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации (WMA Declaration of Helsinki – Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects, 2013 г.).

На первом этапе было проведено обследование 114 беременных на протяжении всего периода течения беременности (по триместрам). Клинические группы были сформированы исходя из типа течения гестационного процесса. Так, 1-я группа была представлена 60 беременными с физиологическим течением беременности, 2-я группа – 54 беременными со средним и тяжелым течением ОПГ-гестоза (отеки, протеинурия, гипертензия). Степень тяжести гестоза определяли по оценочной шкале Гоек в модификации Г.М. Савельевой (1996 г.).

На втором этапе проводилось проспективное наблюдение 70 беременных. Все беременные были разделены также на две группы в зависимости от типа течения гестационного процесса. Так, 1-я группа с физиологическим течением беременности была представлена 38 случаями наблюдения, 2-я группа – 32 случаями с ОПГ-гестозом.

Группы исследования детей были сформированы исходя из типа течения гестационного процесса у их матерей, то есть соответствовали группам исследования беременных. Таким образом, 1-я группа детей была представлена 21 ребенком от матерей с физиологическим течением беременности и родов. Во 2-ю группу были включены 20 детей от матерей с ОПГ-гестозом.

Обследование новорожденных включало в себя оценку антропометрических показателей по таблице Г.М. Дементьевой (1981 г.). Комплексная оценка состояния здоровья детей первого года жизни включала изучение следующих параметров. Заболеваемость, наличие фоновых состояний (резистентность) оценивали с учетом рекомендаций В.Ю. Альбицкого и соавт. (1987 г.). Оценка состояния здоровья детей раннего возраста осуществлялась с учетом уровня инфекционной заболеваемости острой респираторной вирусной инфекцией (ОРВИ), гнойно-септической патологии (конъюнктивит, омфалит, вульвиты у девочек). Оценивалось также состояние микробио-

ценоза кишечника (количественный метод). В соматическом статусе – наличие заболеваний с поражением кожного покрова (дерматит), железодефицитной анемии, рахита, гипотрофии и другой патологии разных систем организма. Осуществлялась также оценка наследственности и степени ее отягощенности. Иммуноферментный метод использовался для оценки уровня базальной инфекционной контаминации (по концентрации типоспецифических иммуноглобулинов G и коэффициента позитивности к грибам) следующими инфекциями: *Chlamydia trachomatis* (титр 1:20 и более), *Chlamydia pneumoniae* (титр 1:10 и более), *Mycoplasma pneumoniae* (коэффициент позитивности больше 1), *Mycoplasma hominis* (титр 1:10), *Toxoplasma gondii* (более 25 МЕ/мл), *Herpes simplex* (титр 1:800 и более), *Cytomegalovirus hominis* (титр 1:400 и более), *Candida albicans* (коэффициент позитивности больше 1), *Aspergillus fumigatus* (коэффициент позитивности больше 1). В работе использовались диагностические иммуноферментные тест-системы ЗАО «Вектор-Бест», ООО «Хема-медика», ЗАО «АлкорБио» по прилагаемым стандартным методикам. Метод полимеразной цепной реакции (ПЦР) использовался для диагностики *in vitro* следующих возбудителей: *Chlamydia trachomatis*, *Chlamydia pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Mycoplasma hominis*, *Herpes simplex*, *Cytomegalovirus hominis*. Материалом для исследования служили венозная кровь, содержимое цервикального канала. В проведенном исследовании применялись диагностические системы ЗАО «Вектор-Бест». Для оценки кардиограммы (КТГ) использована компьютерная система Oxford UK, разработанная G. Dawes и C. Redman. Методика ультразвукового исследования фетоплацентарного комплекса осуществлялась на аппарате Acuson/Aspen (США), работающем в режиме реального времени. Допплерометрические исследования состояния функциональной системы «мать – плацента – плод» проводились на основании качественного анализа кривых скоростей кровотока, показатели которых не зависят от диаметра сосуда и величины угла инсонации. Морфогистологические исследования плаценты выполняли по унифицированной карте с учетом: срока гестации, степени зрелости ворсин хориона, особенностей водно-солевого обмена в плаценте, степени выраженности инволютивно-дистрофических изменений, компенсаторных реакций, наличия инфекционных поражений плаценты, степени выраженности недостаточности плаценты (по степеням), подсчета плацентарно-плодового коэффициента массы, определения первичности плацентарной недостаточности, наличия хронических нарушений маточно-плацентарного кровотока, выраженности гипо- или гиперплазий плаценты. Для морфологического изучения ткани плаценты препараты окрашивали гематоксилин-эозином. На микроскопе «Биолам» проводилась микроскопия «детской» и «материнской» частей плаценты. Для измерения структурных единиц плаценты пользовались винтовым окуляром-микрометром при объективе $\times 10$, $\times 90$.



При статистическом анализе результатов исследования использовались стандартные методы вычисления средних величин, отклонений, а также оценки достоверности различий по Фишеру.

Вычисления проводили на персональной электронно-вычислительной машине Samsung Sync Master 755DFX с помощью прикладных программ Excel 7.0. Различия средних величин принимались достоверными при $p < 0,05$.

В ходе проводимого исследования ко всем изучаемым показателям применялись и современные методы статистического анализа Multiple Regression.

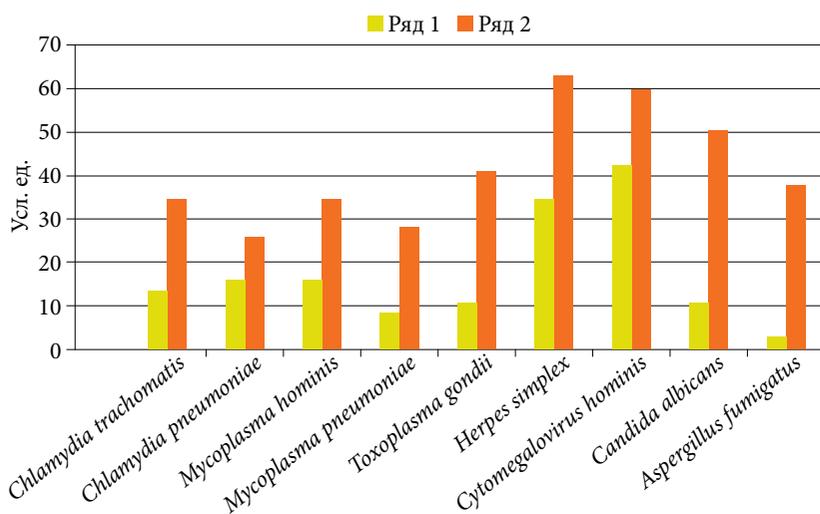
Результаты и их обсуждение

Проведенные клинические и инструментальные исследования состояния функциональной системы «мать – плацента – плод» позволили констатиро-

вать следующие признаки, характеризующие фетоплацентарный комплекс в 1-й группе. Беременные 1-й группы имели низкий уровень соматической, гинекологической и инфекционной патологии, фетометрические показатели у плода соответствовали нормативным показателям, признаков нарушения физического развития и хронического кислородного голодания плода зафиксировано не было, объем околоплодных вод не изменен, плацента чаще располагалась по передней стенке матки, структура ее соответствовала стандартным параметрам для определенного срока беременности, индекс резистентности в маточных артериях и артерии пуповины регистрировался в 100% случаев и соответствовал стандартным нормативам, численные его значения оставались стабильными с некоторым снижением в третьем триместре беременности. У беременных 1-й группы установлена контаминация практически всех спектров исследуемых микроорганизмов, однако степень контаминированности была минимальной (рис. 1).

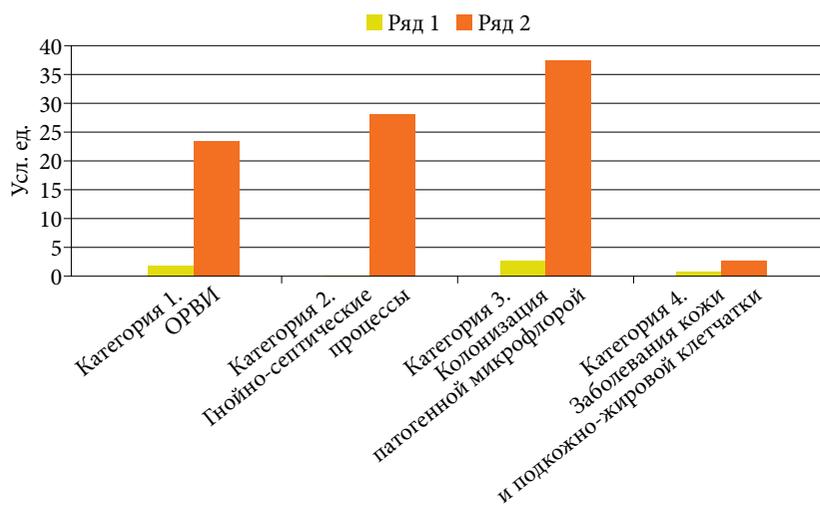
Состояние функциональной системы «мать – плацента – плод» во 2-й группе характеризовалось следующими особенностями. Диагностически значимый титр иммуноглобулинов класса G (IgG) ко всему исследуемому спектру возбудителей зарегистрирован с максимальной частотой. КТГ-исследования позволили диагностировать внутриутробную гипоксию в 43,7% случаев. Изменения индекса резистентности при доплерометрии свидетельствовали об отсутствии фактора длительности внутриутробной гипоксии у плода. Ультразвуковые исследования плаценты продемонстрировали наличие сохраненных компенсаторных реакций. Морфогистологические исследования продемонстрировали доминирование нарушений водно-солевого обмена в плаценте, ее отечность с увеличением массы и плодо-плацентарного кровообращения, высокий уровень инфекционных поражений, значительно превосходящий таковой в 1-й группе исследования.

При характеристике структуры причин перинатальной смертности у плода от матерей с различными типами гестационного процесса получены следующие данные при проспективном исследовании. Так, 1-я группа была представлена прерываниями беременности на различных сроках до 28 недель только по медико-социальным показаниям. В этой группе у одного плода была зарегистрирована хроническая гипоксия. Во 2-й группе среди причин смерти преобладали инфекционные поражения различных органов, представленные микробными ассоциациями, в частности они были описаны у 31 плода. Энцефалиты (преимущественно ДНК-ассоциированные вирусные инфекции) выявлены в 25 (78,1%) случаях, менингиты – в 23 (71,8%), гепатиты – в 17 (53,1%). Множественные врожденные пороки развития с преобладанием врожденных пороков сердца встречались в трех случаях. «Прочие» причины были представлены гемолитической болезнью, диабетической фетопатией и родовыми травмами.



Примечание: ряд 1 – физиологическое течение беременности; ряд 2 – ОПГ-гестоз.

Рис. 1. Уровень специфических IgG к возбудителям у беременных в зависимости от течения гестационного процесса в первом триместре



Примечание: ряд 1 – 1-я группа детей; ряд 2 – 2-я группа детей.

Рис. 2. Заболеваемость детей первого месяца жизни в зависимости от условий внутриутробного развития



Проведенный клинический анализ состояния новорожденных от матерей с различными типами течения гестационного процесса позволил установить сохраняющееся влияние особенностей гестационного процесса на период ранней адаптации и заболеваемости у новорожденных.

ОПГ-гестозы, ассоциированные со значительным уровнем первичной инфекционной контаминации, способствуют возникновению и доминированию у новорожденного в раннем неонатальном периоде заболеваний и состояний, в генезе которых не исключен или подтвержден инфекционный фактор. Анализ заболеваемости и частоты фоновых состояний у детей, родившихся от матерей с различными типами гестации, показал, что уровень инфекционной патологии был максимально высок у детей 2-й группы. В частности, такие заболевания, как острая пневмония, острый пиелонефрит, зарегистрированы только у детей этой группы. Максимально высокий уровень заболеваний лор-органов (риниты, отиты, фарингиты), дисбиоза кишечника также зарегистрирован у данной категории детей – 55 и 60% соответственно (рис. 2).

Фоновые состояния были представлены аномалиями конституции в виде лимфатического диатеза, который был выявлен у 45% детей.

Обращала на себя внимание частота герпетической инфекции в виде рецидивирующего стоматита и *Herpes labialis*, эти инфекции также регистрировались только у детей 2-й группы.

Низкий уровень инфекционной заболеваемости и аллергических проявлений отмечен у детей 1-й группы. Такие заболевания, как пневмония, острый пиелонефрит, рецидивирующая герпетическая инфекция, атопический дерматит, рахит, вообще не регистрировались в этой группе на протяжении первого года жизни.

Вывод

Сравнительный анализ, проведенный в группах исследования, убедительно показывает зависимость состояния внутриутробного плода от типа течения гестационного процесса у матери. При этом основным фактором альтерации при осложненном течении беременности (ОПГ-гестозе) были инфекции. 🍌

Литература

1. Лысенко И.М., Косенкова Е.Г., Баркун Г.К. и др. Влияние своевременной диагностики внутриутробных инфекций плода и правильно проведенной реабилитации новорожденных на последующее качество жизни ребенка. Охрана материнства и детства. 2017; 2 (30): 12–17.
2. Рагимова Н.Д., Гулиев Н.Д. Клинико-иммуногенетические особенности новорожденных с перинатальными инфекциями. Казанский медицинский журнал. 2017; 98 (3): 362–369.
3. Пестрикова Т.Ю., Юрасов И.В., Юрасова Е.А. Воспалительные заболевания органов малого таза: современные тренды диагностики и терапии (обзор литературы). Гинекология. 2018; 20 (6): 35–41.
4. Лалаян Р.С. Инфекционные заболевания и беременность. Учебник. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2023.
5. Никольский М.А., Голубцова В.С. Хромосомноинтегрированный вирус герпеса человека 6 типа. Инфекция и иммунитет. 2015; 5 (1): 7–14.
6. Peng C.C., Chang J.H., Lin H.Y., et al. Intrauterine inflammation, infection, or both (Triple I): a new concept for chorioamnionitis. *Pediatr. Neonatol.* 2018; 59 (3): 231–237.
7. Буданов П.В., Стрижаков А.Н., Малиновская В.В., Казарова Ю.В. Дискоординация системного воспаления при внутриутробной инфекции. Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2009; 8 (2): 61–68.
8. Островская О.В., Наговицына Е.Б., Ивахнишина Н.М., Власова М.А. Врожденные и перинатальные герпесвирусные инфекции. Хабаровск: Арно, 2014.

Immunocompromised Pregnancy: Fetal Outcomes

E.A. Levkova, MD, PhD, Prof., N.S. Tataurshchikova, MD, PhD, Prof., A.L. Tutelyan, MD, PhD, corresponding member RAS, A.V. Komolova

Peoples' Friendship University named after Patrice Lumumba

Contact person: Elena A. Levkova, elenaalevkova@gmail.com

The article presents the main infections associated with the TORCH complex and their effect on the mother-placenta-fetus system. The pathogenetic mechanisms and pathomorphological changes in the placenta are described. The results of retrospective and prospective studies of fetal development in utero throughout the gestation period, taking into account both physiological and pathological aspects, are also presented. The evidence of the combined effects of infections on the functional system against the background of chronic oxygen starvation is presented.

Keywords: *infections of TORCH-complex, intrauterine evolution of fetus, physiological and pathological developing of pregnancy, placenta, gustomorphological researches, inwombhipocsy*