

Н. А. Коробков  
В. В. Васильев  
Ю.В. Лобзин

# ИНФЕКЦИИ В АКУШЕРСТВЕ

РУКОВОДСТВО ДЛЯ ВРАЧЕЙ



Санкт-Петербург  
СпецЛит

# **И Н Ф Е К Ц И И В А К У Ш Е Р С Т В Е**

*Руководство для врачей*

Санкт-Петербург  
СпецЛит  
2019

УДК 618.3/5./7  
И74

**Инфекции** в акушерстве : руководство для врачей / Н. А. Коробков, В. В. Васильев, И74 Ю. В. Лобзин [и др.]. — Санкт-Петербург : СпецЛит, 2019. — 397 с. : ил.  
ISBN 978-5-299-00967-5

Руководство посвящено актуальным вопросам акушерских инфекций и врожденных инфекционных заболеваний. На основании собственного многолетнего опыта и анализа литературы представлены алгоритмы врачебных действий при диагностике, лечении и профилактике этих инфекций, которые позволят акушеру-гинекологу быстро принимать обоснованные клинические решения. Особое внимание уделено вопросам организации работы по предупреждению инфекционных заболеваний в акушерском стационаре, профилактики, ранней диагностики и лечения возникших осложнений.

Издание предназначено для преподавателей вузов (в системах как до-, так и последипломного образования), практикующих акушеров-гинекологов, неонатологов, врачей-инфекционистов, врачей общей практики, эпидемиологов и клинических ординаторов.

УДК 618.3/5/7

## АВТОРСКИЙ КОЛЛЕКТИВ

**Васильев Валерий Викторович** — д-р мед. наук, профессор кафедры инфекционных болезней ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И. И. Мечникова, руководитель отдела врожденной инфекционной патологии ФГБУ ДНКЦ инфекционных болезней ФМБА;

**Володин Николай Николаевич** — академик РАН, д-р мед. наук, профессор, председатель Российской ассоциации специалистов перинатальной медицины, руководитель научно-консультативного отдела ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачёва»;

**Заплатников Андрей Леонидович** — д-р мед. наук, профессор, декан педиатрического факультета ФГБОУ ДПО РМАПО;

**Кузнецов Николай Ильич** — д-р мед. наук, профессор кафедры инфекционных болезней ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И. И. Мечникова;

**Коробков Николай Александрович** — канд. мед. наук, доцент кафедры акушерства и гинекологии им. С. Н. Давыдова ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И. И. Мечникова, главный врач СПбГБУЗ «Родильный дом № 1 (специализированный)»;

**Лобзин Юрий Владимирович** — д-р мед. наук, профессор, академик РАН, директор ФГБУ ДНКЦ инфекционных болезней ФМБА, заведующий кафедрой инфекционных болезней ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И. И. Мечникова, главный специалист по инфекционным заболеваниям у детей Министерства здравоохранения Российской Федерации;

**Неверов Владимир Александрович** — канд. мед. наук, доцент кафедры инфекционных болезней ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И. И. Мечникова;

**Рогозина Наталья Васильевна** — канд. мед. наук, доцент, старший научный сотрудник отдела врожденной инфекционной патологии ФГБУ ДНКЦ инфекционных болезней ФМБА, ассистент кафедры инфекционных болезней у детей ФПК и ДПО ФГБОУ СПбГМПУ;

**Романова Елена Сергеевна** — канд. мед. наук, доцент кафедры инфекционных болезней ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И. И. Мечникова;

**Старцева Галина Юрьевна** — канд. мед. наук, доцент кафедры инфекционных болезней ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И. И. Мечникова

Светлой памяти Маргариты Михайловны Сафроновой  
ПОСВЯЩАЕТСЯ

akusher-lib.ru

# ОГЛАВЛЕНИЕ

Условные сокращения .....	9
Введение .....	12

## Часть I

### АЛГОРИТМЫ ВЕДЕНИЯ БЕРЕМЕННЫХ И РОДИЛЬНИЦ С ИНФЕКЦИОННО-ВОСПАЛИТЕЛЬНЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ

(Н. А. Корбков)

<b>Глава 1. ИНТРААМНИАЛЬНАЯ ИНФЕКЦИЯ</b> .....	17
1.1. Хориоамнионит .....	22
1.2. Преждевременные роды и инфекция. Амниорексис .....	35
1.3. Преждевременное излитие околоплодных вод. Длительный безводный период .....	57
1.4. Многоводие .....	67
<b>Глава 2. ЦЕРВИКО-ВАГИНАЛЬНЫЕ ИНФЕКЦИИ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ</b> .....	80
2.1. СГВ-инфекции .....	92
2.2. Бактериальный вагиноз .....	112
2.3. Вульвовагинальный кандидоз .....	125
<b>Глава 3. ИНФЕКЦИЯ МОЧЕВЫХ ПУТЕЙ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ</b> .....	141
3.1. Инфекции нижних мочевых путей .....	143
■ Бессимптомная бактериурия .....	145
■ Цистит .....	150
■ Уретротригонит .....	152
3.2. Гестационный пиелонефрит .....	153
<b>Глава 4. ПУЭРПЕРАЛЬНАЯ ИНФЕКЦИЯ</b> .....	169
4.1. Эндометрит после родов и кесарева сечения .....	169
4.2. Раневая инфекция (инфекция области хирургического вмешательства) ...	246
■ Поверхностная и глубокая ИОХВ передней брюшной стенки после кесарева сечения .....	247
<b>Глава 5. АНТИИНФЕКЦИОННАЯ ИММУНОПРОФИЛАКТИКА ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И ЛАКТАЦИИ</b> .....	270
5.1. Вакцинация беременных и родильниц .....	270
5.2. Перспективы развития .....	280
<i>Литература</i> .....	282

## Часть II

### ВРОЖДЕННЫЕ ИНФЕКЦИИ. ИНФЕКЦИИ TORCH-КОМПЛЕКСА

<b>Глава 6. КЛЮЧЕВЫЕ АСПЕКТЫ ПРОБЛЕМЫ ВРОЖДЕННЫХ ИНФЕКЦИОННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ</b> (В. В. Васильев, Ю. В. Лобзин, Н. Н. Володин) .....	289
6.1. Терминология, определения и вопросы классификаций .....	289
<i>Литература</i> .....	293
6.2. Актуальность .....	294
<i>Литература</i> .....	295
6.3. Организационно-методические подходы к диагностике, лечению и профилактике врожденных инфекций (анализ сложившейся практики) .....	296
<i>Литература</i> .....	302
<b>Глава 7. СОВРЕМЕННАЯ ОЦЕНКА РИСКА РАЗВИТИЯ ВРОЖДЕННЫХ ИНФЕКЦИОННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ</b> (В. В. Васильев, Ю. В. Лобзин, А. Л. Заплатников) ..	305
7.1. Оценка риска развития врожденных инфекций на этапе планирования беременности .....	305
7.2. Оценка риска развития врожденных инфекций (инфекционных заболеваний) у беременных .....	311
7.3. Признаки врожденных инфекций (инфекционных заболеваний) в антенатальном периоде .....	314
<i>Литература</i> .....	318
<b>Глава 8. ВЕДЕНИЕ БЕРЕМЕННЫХ С РИСКАМИ РАЗВИТИЯ ОТДЕЛЬНЫХ ВРОЖДЕННЫХ ИНФЕКЦИОННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ</b> .....	320
8.1. <i>T</i> — <i>toxoplasmosis</i> (токсоплазмоз) (В. В. Васильев) .....	320
<i>Литература</i> .....	328
8.2. <i>R</i> — <i>rubella</i> (краснуха) (В. В. Васильев) .....	329
<i>Литература</i> .....	337
8.3. <i>C</i> — <i>cytomegalovirus</i> (цитомегаловирусная инфекция) (В. А. Неверов, А. Л. Заплатников, В. В. Васильев, Н. В. Рогозина) .....	337
<i>Литература</i> .....	350
8.4. <i>H</i> — <i>herpes simplex virus</i> (инфекционные заболевания плода и новорожденного, вызванные вирусами простого герпеса человека 1-го и 2-го типов) (В. А. Неверов, А. Л. Заплатников, В. В. Васильев) .....	352
<i>Литература</i> .....	363
8.5. <i>O</i> — <i>others</i> (другие врожденные инфекционные заболевания) .....	364
■ Инфекция, вызванная вирусом <i>varicella-zoster</i> (ветряная оспа и опоясывающий лишай) (В. А. Неверов, А. Л. Заплатников, В. В. Васильев) .....	364
■ Парвовирусная (В19V) инфекция (В. В. Васильев) .....	367
■ Вирусные гепатиты (Н. И. Кузнецов, Е. С. Романова, Г. Ю. Старцева, Н. В. Рогозина) .....	375
■ Энтеровирусная (неполио) инфекция (В. В. Васильев) .....	391
<i>Литература</i> .....	394
<b>Заключение</b> .....	397

## УСЛОВНЫЕ СОКРАЩЕНИЯ

- АБТ — антибактериальная терапия  
АКДС/АаКДС — ассоциированная коклюшно-дифтерийно-столбнячная вакцина  
АМО/КК (АМО/Кл) — амоксициллин/клавулановая кислота (клавунат)  
АМХП — автоматизированное многократное хроматографическое проявление  
анти-НСV — суммарные антитела к антигенам вируса гепатита С  
анти-HEV IgG — иммуноглобулины класса IgG к антигенам вируса гепатита E  
анти-HEV IgM — иммуноглобулины класса IgM к антигенам вируса гепатита E  
АЧТВ — активированное частичное тромбопластиновое время  
ББУ — бессимптомная бактериурия  
БДУ — без дополнительных уточнений  
БВ — бактериальный вагиноз  
БГС — бета-гемолитический стрептококк  
БЦЖ — вакцина против туберкулеза (бацилла Кальметта — Герена)  
ВГ — вирусные гепатиты  
ВГА — вирусный гепатит А  
ВГВ — вирусный гепатит В  
ВГЕ — вирусный гепатит E  
ВГС — вирусный гепатит С  
ВГЧ — вирус герпеса человека  
ВЖК — внутрижелудочковые кровоизлияния  
ВЗВ — вирус Варицелла — Зостер (ветряной оспы — опоясывающего герпеса)  
ВЗОМТ — воспалительные заболевания органов малого таза  
ВИ — врожденные инфекции  
ВИЗ — врожденные инфекционные заболевания  
ВМК — внутриматочная контрацепция  
ВИЧ — вирус иммунодефицита человека  
ВО — ветряная оспа  
ВОЗ — Всемирная организация здравоохранения  
ВПГ — вирус простого герпеса  
ВПЧ — вирус папилломы человека  
ВРТ — вспомогательные репродуктивные технологии  
ВТ — врожденный токсоплазмоз  
ВУИ — внутриутробные инфекции  
ГБО — гипербарическая оксигенация  
ГЭ — герпетические энцефалиты  
ДВС — диссеминированное внутрисосудистое свертывание крови  
ДНК — дезоксирибонуклеиновая кислота  
ДЦП — детский церебральный паралич  
ЖК — женская консультация  
ЖСА — желточно-солевой агар  
ЗВУР — задержка внутриутробного развития  
ЗРП — задержка (ограничение) роста плода  
ИА — индекс авидности  
ИАИ — интраамниальная инфекция  
ИБ — иммуноблоттинг  
ИВЗ — инфекционно-воспалительные заболевания  
ИВЛ — искусственная вентиляция легких



- ИВПГ — инфекция вирусом простого герпеса  
ИГХ — иммуногистохимия  
ИМП — инфекция мочевых путей  
ИОХВ — инфекция области хирургического вмешательства  
ИППП — инфекции, передающиеся преимущественно половым путем  
ИЦН — истмико-цервикальная недостаточность  
ИЦХ — иммуноцитохимия  
ИФА — иммуноферментный анализ  
КОС — кислотно-основное состояние  
КТ — компьютерная томограмма  
КТГ — кардиотокография  
ЛДГ — лактатдегидрогеназа  
ЛПУ — лечебно-профилактическое учреждение  
МАНК — методы амплификации нуклеиновых кислот  
МБС — микробиологическая ситуация  
МВР — местная воспалительная реакция  
МЕ — международные единицы  
МКБ-Х — международная классификация болезней X пересмотра  
МРТ — магнитно-резонансная томография  
ОВГ — острый вирусный гепатит  
ОЦК — объем циркулирующей крови  
ПВИ — парвовирусная инфекция  
ПВЛ — перивентрикулярная лейкомаляция  
ПИОВ — преждевременное излитие околоплодных вод  
ПИП/ТАЗ — пиперациллин/тазобактам  
ПИФ — метод прямой иммунофлюоресценции  
ПОН — полиорганная недостаточность  
ПРП — первичный рак печени  
ПЦР — полимеразная цепная реакция  
ПЭ — послеродовой эндометрит  
РДС — респираторный дистресс-синдром  
РФ — Российская Федерация  
СВР — системная воспалительная реакция  
СГВ — стрептококки группы В (*Streptococcus agalactiae*)  
СГА — стрептококки группы А  
СД — сахарный диабет  
ССВР — синдром системной воспалительной реакции  
УЗИ — ультразвуковое исследование  
ХЛИА — хемилюминесцентный иммунный анализ  
ЦДК — цветное доплеровское картирование  
ЦМВ — цитомегаловирус  
ЦМВИ — цитомегаловирусная инфекция  
ЦНС — центральная нервная система  
ЭВИ — энтеровирусная инфекция
- ААР — Американская академия педиатрии (*American Academy of Pediatrics*)  
ACIP — Консультативный комитет по практике иммунизации в США (*Advisory Committee on Immunization Practices*)  
ACOG — Американский колледж акушеров и гинекологов (*American College of Obstetricians and Gynecologists*)

- anti-HAV Ig G — иммуноглобулины класса Ig G к антигенам вируса гепатита А
- anti-HAV Ig M — иммуноглобулины класса Ig M к антигенам вируса гепатита А
- anti-HBc — антитела к ядерному антигену вируса гепатита В
- anti-HBs — антитела к поверхностному антигену вируса гепатита В
- anti-HCV — суммарные антитела к антигенам вируса гепатита С
- CDC — центры по контролю и профилактике заболеваний США (*Centers for Disease Control and Prevention*)
- CIN — цервикальная интраэпителиальная неоплазия
- CNS — коагулазонегативные стафилококки
- FDA — Управление по надзору за качеством продуктов питания и лекарственных средств правительства США (*Food and Drug Administration*)
- HBeAg — антиген инфекционности вируса гепатита В
- HBsAg — поверхностный антиген вируса гепатита В
- HBsAb — антитела к поверхностному антигену вируса гепатита В
- IDSOG — Общество акушерства и гинекологии по инфекционным заболеваниям
- Ig — иммуноглобулин
- IL — интерлейкин
- NNIS — Национальная система наблюдения за нозокомиальными инфекциями США
- MMR — (measles, mumps, rubella vaccine) комбинированная аттенуированная живая вакцина от инфекций
- MRSA — метициллинрезистентный золотистый стафилококк
- MSSA — метициллинчувствительный золотистый стафилококк
- SOGC — Канадское общество акушеров-гинекологов (*Society of Obstetricians and Gynecologists of Canada*)
- VRE — ванкомицинрезистентный энтерококк

## ВВЕДЕНИЕ

Проблема инфекционной патологии у беременной, плода и ребенка раннего возраста уходит своими корнями в далекое прошлое. На заре цивилизации не существовало научных представлений о микроорганизмах, способах их обнаружения, методах терапии и профилактики заболеваний. Медицина, история которой насчитывает не одну тысячу лет, только в последние столетия начала давать ответы на вопросы, касающиеся взаимоотношений женщины, плода, новорожденного и микромира.

Хотя еще Гиппократ и Лукреций Кар высказывали предположения о наличии неких «семян», способных вызывать нагноение ран и «заразные болезни», а ряд врачей в XIV в. применяли некоторые способы асептики и антисептики в хирургии, ключевым фактором в изучении инфекций в целом, безусловно, стало открытие бактерий А. ван Левенгуком в 1676 г.

Наблюдения в хирургических и акушерских клиниках в XVIII—XIX вв. привели к появлению и развитию методик профилактики гнойных хирургических осложнений. Эти исследования тесным образом связаны с именами основоположника асептики австрийского акушера-гинеколога И. Земмельвейса, французского химика Л. Пастера и английского хирурга Д. Листера.

Широкое распространение способов асептики и антисептики в клинической практике привело к многократному снижению катастрофических показателей смертности родильниц и новорожденных, характерных для всей предыдущей истории человечества.

Следующим достижением, позволившим в еще большей степени сократить негативное влияние микроорганизмов на беременную, родильницу, плод и новорожденного, стало открытие антибиотиков как таковых (Гозио Б., 1896), пенициллина, ставшего первым широко распространенным представителем этого класса лекарств (Флемминг А., 1928), и начало их промышленного производства (пенициллин G, 1942).

В первой половине XX в. появились публикации, в которых указывалось на то, что тяжелые заболевания беременной, плода и новорожденного могут вызывать не только известные к тому времени бактерии, но представители других царств микромира.

В 1923 г. чешский офтальмолог И. Янку (I. Yanku) впервые выделил токсоплазмы (*T. gondii*) из сетчатки глаза умершего новорожденного, а в 1938 г. группа американских исследователей (Э. Вольф (A. Wolf), Д. Кауэн (D. Cowen), Б. Пэйдж (B. Page)) доказала возможность трансплацентарной передачи инфекции и в 1939 г. смогла прижизненно выделить токсоплазмы от больного ребенка. Два годами позднее (в 1941 г.) австралийский офтальмолог Н. М. Грэгг описал основные клинические проявления синдрома врожденной краснухи. Эти данные стимулировали исследования, направленные на изучение особенностей возникновения, диагностики, терапии и профилактики не только бактериальных акушерских инфекций, но и заболеваний, вызванных другими микроорганизмами, которые способны передаваться от матери плоду как интра-, так и антенатально.

Накопленные наблюдения позволили в 1971 г. объединить нозологические формы инфекционных заболеваний, возбудители которых наиболее часто передаются от матери плоду, в ныне широко известный термин «ТОРЧ-синдром» (ТОРЧ-комплекс, TORCH). Сегодня в этом списке более 50 инфекционных агентов...

Авторы руководства, используя мультидисциплинарный подход, рассматривают проблему акушерских инфекций и врожденных инфекционных заболеваний в первую очередь с позиций современных представлений о сущности и проявлениях инфекционного процесса, диагностических и терапевтических возможностей сегодняшнего дня и ближайших перспектив.

Несмотря на огромные достижения медицины за последние годы, инфекционные заболевания во время беременности продолжают оставаться одной из серьезных медицинских и социальных проблем.

Значительная распространенность в популяции, ограничения в выборе методов лечения во время беременности и в пуэрперии, неблагоприятное влияние на плод и новорожденного обуславливают актуальность данной проблемы на сегодняшний день. При этом особая роль в решении этих проблем, а именно профилактики, диагностики, лечении, выборе тактики ведения беременности и родоразрешения, принадлежит акушеру-гинекологу. Однако без тесного взаимодействия со смежными специалистами — инфекционистами, эпидемиологами, клиническими фармакологами, врачами лабораторной и ультразвуковой диагностики — невозможно полноценное решение этих трудных вопросов.

Накапливается все больше доказательств того, что стандартизация руководства по оказанию акушерской помощи приводит к значительному снижению врачебных ошибок и улучшению как безопасности пациентов, так и акушерских результатов. Разработка стандартизированных акушерских алгоритмов является одним из способов достижения этой цели. Медицинский алгоритм представляет собой логическую пошаговую последовательность инструкций и операций по решению определенных клинических проблем. В данном руководстве мы используем различные схемы, основанные на лучших практических результатах, чтобы имитировать процессы принятия решений, которые происходят в нашем мозге, когда мы сталкиваемся с неприятным клиническим случаем.

Руководство в первую очередь адресовано практикующим акушерам-гинекологам, поэтому в тех случаях, когда это представлялось целесообразным и технически возможным (с точки зрения восприятия материала читателем), алгоритмы ведения беременных, рожениц, родильниц и новорожденных представлены графически.

Для облегчения принятия решений в дальнейшем в наших алгоритмах мы использовали последовательные уровни, которые были определены действующими отечественными нормативными документами и собственными научными разработками. Данные материалы также составлены на основе анализа рекомендаций центров по контролю и профилактике заболеваний США (Centers for Disease Control and Prevention), Американского колледжа акушеров и гинекологов (American College of Obstetricians and Gynecologists) и Американской академии педиатрии (American Academy of Pediatrics).

Таблица ниже иллюстрирует «уровни сведений», описанные в алгоритмах.

**Уровень I.** Сведения, полученные по меньшей мере из одного правильно организованного рандомизированного контролируемого исследования; также включает в себя хорошо проведенный систематический обзор или метаанализ однородных рандомизированных контролируемых исследований.

**Уровень II-1.** Сведения, полученные из хорошо организованных контролируемых исследований без рандомизации.

**Уровень II-2.** Сведения, полученные из хорошо организованного группового или причинно-следственного аналитического исследования, предпочтительнее более чем из одного центра или исследовательской группы.

**Уровень II-3.** Сведения, полученные из множественных систем с интервенцией и без, неожиданные результаты неконтролируемых исследований также могут быть отнесены к этому типу данных.

**Уровень III.** Мнения авторитетных авторов, основанные на клиническом опыте, описательные исследования, отчеты, заключения экспертных комиссий.

**«УРОВНИ СВЕДЕНИЙ», ИСПОЛЬЗУЕМЫЕ В ГРАФИЧЕСКИХ ИЗОБРАЖЕНИЯХ АЛГОРИТМОВ**

Цветовой ключ	Уровни доступных сведений, на которых основаны рекомендации	Рекомендации/предложения
<b>Красный жирный</b>	Уровень I/II-1	<i>Возможность предложить или предоставить услугу</i>
Красный стандартный	Уровень II-1/II-2	<i>Рассмотрим предложение и оказание услуги</i>
<i>Красный курсив</i>	Уровень II-2/II-3/III	<i>Услуга обсуждается, но недостаточно сведений для ее рекомендаций</i>
Черный стандартный	Уровень II-3/III	<i>Недостаточно сведений для того, чтобы рекомендовать услугу, но возможно ее обоснованное применение</i>

Ряд нозологических форм заболеваний, соответствующих понятию «инфекционные», а именно ВИЧ-инфекция и ВИЧ-опосредованные вторичные инфекции (в силу наличия ежегодно обновляемых отечественных и зарубежных клинических рекомендаций по перинатальным аспектам заболевания), сифилис, гонорея, трихомониаз и некоторые другие (так как в РФ ведение таких пациентов является прерогативой дерматовенерологов), туберкулез, сальмонеллез, малярия, гельминтозы и др. (вследствие их крайней редкости), в данном издании не освещается.

Авторы выражают благодарность сотрудникам кафедры репродуктивного здоровья женщин ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И. И. Мечникова за предоставленные фотоматериалы из личных архивов. Особенно хочется отметить помощь в подготовке иллюстративного материала для настоящего издания, оказанную А. В. Колобовым.

Руководство позволит ответить на многие вопросы наших коллег, возникающие в их повседневной практике. Мы искренне надеемся, что книга будет полезной и информативной для читателей. В любом случае основное внимание сосредоточено на поддержании здоровья матери и ребенка.

# Часть I



## АЛГОРИТМЫ ВЕДЕНИЯ БЕРЕМЕННЫХ И РОДИЛЬНИЦ С ИНФЕКЦИОННО- ВОСПАЛИТЕЛЬНЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ

- |  |     |
|--|-----|
| 1. Интраамниальная инфекция  | 17  |
| 2. Цервико-вагинальные инфекции при беременности                   | 80  |
| 3. Инфекция мочевых путей при беременности                         | 141 |
| 4. Пуэрперальная инфекция  | 169 |
| 5. Антиинфекционная иммунопрофилактика при беременности и лактации | 270 |

# ГЛАВА 1. ИНТРААМНИАЛЬНАЯ ИНФЕКЦИЯ

- 1.1. Хориоамнионит
- 1.2. Преждевременные роды и инфекция. Амниорексис
- 1.3. Преждевременное излитие околоплодных вод. Длительный безводный период
- 1.4. Многоводие

## ДЕФИНИЦИЯ

В 1980 г. термин «интраамниальная инфекция» (ИАИ) оболочек и околоплодных вод (*intra-amniotic fluid infection*) был впервые введен для описания клинически выраженной инфекции у матери и плода. С 1991 г. термин ИАИ стал взаимозаменяемым с терминами «клинический амнионит» и «клинический хориоамнионит». Эти три термина не являются полностью идентичными клиническими понятиями.

Хориоамнионит включает в себя инфекцию амниотической жидкости и клинический амнионит, но ИАИ — это не обязательно хориоамнионит (болезнь). Только в небольшом проценте случаев инфекция в околоплодных водах прогрессирует в хориоамнионит.

Клинически выраженная ИАИ в форме анаэробного амнионита может не иметь тождественную клиническую значимость как для матери, так и для плода, в отличие от хориоамнионита, возникающего вследствие инвазии экзогенных бактерий. Значительное число детей с обнаруженным анаэробным амнионитом (синдром неприятного запаха у ребенка) рождаются у женщин, у которых инфекционный процесс протекал без системных проявлений. В редких случаях у новорожденных, относящихся к этой категории, развивается перинатальный сепсис, который обычно также имеет ограниченное биологическое значение.

Еще одной серьезной проблемой существующего определения хориоамнионита является необходимость разрыва плодного пузыря как требуемое условие для постановки диагноза «хориоамнионит». Это исключает те случаи хориоамнионита, возбудителями которых являются *L. monocytogenes*, *H. influenzae* и *S. pneumoniae* среди прочих, которые проникают при неповрежденных плодных оболочках, вторично, благодаря гематогенной передаче от беременной к плоду и в полость амниона. Примерно 4 % всех случаев хориоамнионита с подтвержденной перинатальной септицемией обусловлены этими бактериями. Клиническое распознавание этой подгруппы является чрезвычайно необходимым, поскольку назначение соответствующей антимикробной терапии может предотвратить возможность неблагоприятного исхода.

Пока плодовые оболочки не повреждены и у беременной не происходит родовой деятельности, а гематогенное вмешательство исключено, в культурах околоплодной жидкости не будет выявлено наличие как аэробных, так и анаэробных бактерий. При интенсивных родах, несмотря на целостность плодовых оболочек, бактерии, преимущественно анаэробы и стрептококки группы В, могут получить доступ к околоплодной жидкости. Как только происходит грубое разрушение плодовых оболочек, вероятность выделения бактерий из околоплодных вод возрастает практически линейно с течением времени. По прошествии 24 ч один или более вид бактерий могут быть выделены из большинства амниотической жидкости, полученной путем амниоцентеза.

С точки зрения гистопатологии термин «хориоамнионит» определяется как наглядный воспалительный процесс с участием хориона и амниона плаценты. С точки

зрения клинического использования термин обозначает болезнь, как правило, бактериальной этиологии, в которую вовлечены мать и плод. Для практикующего врача любое существенное обобщение этих двух определений неприменимо в работе.

У пациентов с клинически выраженным хориоамнионитом практически всегда присутствует наглядный воспалительный процесс в плаценте и мембранах. Обратное не является необходимым и зачастую неверно. У беременных, гистологический анализ которых впоследствии демонстрирует признаки воспаления в плаценте, заболевание очень часто протекает бессимптомно. Во избежание путаницы отборочные гистопатологические и клинические признаки должны быть использованы для подтверждения понятной недвусмысленности.

## ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

ИАИ встречается от 0,8 до 1,3 % от всех случаев беременности, и это количество может увеличиваться в дополнительный период времени от повреждения оболочек и до родов. Хотя большинство инфицированных пациенток имеют преждевременное излитие околоплодных вод (ПИОВ), в редких случаях инфекция может проникнуть также и при неповрежденных оболочках.

## ЭТИОЛОГИЯ (МИКРОБИОЛОГИЯ ИАИ)

Бактерии, которые чаще всего участвуют в развитии ИАИ, присутствуют в нормальной флоре влагалища. Многие инфекции являются полимикробными. Бактерии, выселенные из амниотической жидкости, включают *Ureaplasma urealyticum*, *Mycoplasma hominis*, *Bacterioides fragilis*, *Gardenerella vaginalis*, СГВ, *Escherichia coli*, виды *Peptostreptococcus* и виды *Candida*.

Виды микоплазмы менее, чем другие виды бактериальных инфекций, продуцируют клинические признаки ИАИ. Однако эти организмы важны, так как вызывают неонатальную пневмонию, менингит, сепсис и легочную дисплазию. С другой стороны, колонизация гениталий бактериями *U. urealyticum* случается у 70 % беременных, но свидетельства связи с преждевременными родами неполны.

**Бактериальный вагиноз** — это изменения нормальной микрофлоры влагалища, при котором нормальная флора с преобладанием лактобацилл заменяется на *G. vaginalis*, видами *Mobiluncus*, анаэробами и микоплазмами. Хотя основным симптомом бактериального вагиноза (БВ) являются дурно пахнущие вагинальные выделения, у 50 % женщин с БВ симптоматика стерта.

Наличие БВ ассоциируется с преждевременными родами, антенатальной гибелью плода в середине III триместра, ПИОВ, хориоамнионитом и колонизацией амниотической жидкости. БВ связан с гистологическим хориоамнионитом и послеродовым метроэндометритом. Различные результаты получены от большого числа скринингов и лечения БВ у беременных с целью предотвращения преждевременных родов. Начальные исследования, при которых женщин с риском преждевременных родов проверяли на наличие бактериального вагиноза и лечили антибиотиками (метронидазол/эритромицин или только метронидазол), показали уменьшение риска преждевременных родов и развития ИАИ, указывая на предпочтительность лечения. Отдельные исследования, проведенные позже с использованием вагинального крема «Клиндамицин» или «Метронидазол» в дозах по 2 г, не подтвердили этот результат.

Не дало результатов лечение женщин с бессимптомным БВ кремом «Метронидазол» по 2 г при сроке 16—24 нед. гестации и повторной дозой в 24—30 нед. гестации, которое проводилось слепым способом в рамках самого свежего исследования с ран-



доминированным контролем. Лечение не уменьшило риск преждевременных родов, интраамниальной или послеродовой инфекций, неонатального сепсиса или поступлений в неонатальную реанимацию.

В данный момент CDC заявляет об отсутствии необходимости проведения анализа на БВ у женщин в группах низкого риска, поскольку есть свидетельства того, что анализ и лечение БВ у женщин с отсутствием симптомов не снижают риск ИАИ. С другой стороны, недостаточны доказательства необходимости анализа и лечения БВ у женщин в группах высокого риска, поскольку качественные исследования показали противоречивые результаты. Такие результаты можно объяснить временем и способом приема, а также дозой антибиотиков. Из-за связи БВ с эндометритом и выкидышем в I триместре считается, что женщины должны проходить лечение в I триместре или до зачатия.

## ПАТОГЕНЕЗ

**Пути трансмиссии инфекции.** Считается, что бактерии могут достичь амниотической полости и плода, распространяясь из влагалища и шейки матки за счет трансплацентарного перехода, путем миграции из брюшной полости по фаллопиевым трубам или в результате инвазивных медицинских процедур (амниоцентез, кордоцентез, хорионбиопсия).

**Восходящий путь инфицирования.** У женщин с ПИОВ или с неповрежденными оболочками, но во время родов основным возбудителем заболевания является восходящее заражение организмами, принадлежащими к микрофлоре шейки матки. Невылеченные эндоцервикальные инфекции являются этиологическим фактором для ИАИ. Микробиологические обследования этих женщин подразумевают обычные анализы на наличие патогенов половых путей, включая анаэробных (в особенности группы бактерий *Prevotella spp.* и пептострептококков), СГВ и аэробных грамотрицательных палочек кишечной группы (в особенности *E. coli*).

Инфекция, распространяясь из влагалища и шейки матки, в конечном счете колонизирует хориоамниотическую и децидуальную оболочки. При данном пути распространения инфекции выделяют несколько стадий.

1. Изначально появляются изменения в микрофлоре нижних гениталий, похожие на бактериальный вагиноз (чрезмерный рост патологических организмов). Основные изменения происходят в биохимических качествах вагинальной жидкости (повышение кислотно-щелочного баланса и увеличение концентрации диаминов, полиаминов и энзимов, таких как сиалиды, мукиназы, неспецифические протеазы и фосфолипиды А и С).

2. Во время нарастающей ИАИ микроорганизмы могут добраться до децидуальной оболочки, где они стимулируют локальную воспалительную реакцию (децидуит) и продукцию возбуждающих воспаление цитокинов. Эта инфекция может распространиться на хорион.

3. В дальнейшем микроорганизмы могут вторгнуться в сосуды плода (хориоваскулит) или проникнуть в неповрежденную плодную оболочку (амниотит) и попасть в амниотическую полость, что приведет к ИАИ, где начнется продукция различных медиаторов воспаления.

4. В итоге микроорганизмы получают доступ к плоду (пневмония, отит, конъюнктивит, омфалит) и могут прямо стимулировать системный воспалительный синдром, характеризующийся повышением концентрации интерлейкина-6 и других цитокинов, а также наличием активации нейтрофилов и моноцитов в клетках. Воспалительной реакцией плода будет множественная дисфункция органов, септический шок и смерть плода.

**Гематогенный путь инфицирования.** В организме женщины с неповрежденными околоплодными оболочками такие микроорганизмы, как *Listeria monocytogenes* и СГА, способны вызывать заражение плода через плаценту путем распространения в крови матери.

**Процедуры инвазивной пренатальной диагностики.** Внутриматочная инфекция, вызванная проведением процедур инвазивной пренатальной диагностики, встречается достаточно редко. Распространенность инфицирования матери/плода возрастает одновременно с увеличением сложности проводимых диагностических процедур. Частота случаев возникновения хориоамнионита после процедуры амниоцентеза оценивается в 3,7 на 1000 случаев; после проведения трансцервикальной биопсии хориона составляет 5 на 1000 случаев; и после кордоцентеза — 8,8 на 1000 случаев.

Патогенез и клинические проявления заболевания существенно различаются в зависимости от проведенной процедуры и вида возбудителя. В случае возникновения осложнений после проведения трансцервикальной биопсии хориона предполагается, что ключевым условием служит прямая инокуляция бактерий из влагалища и шейки матки в полость матки. Трансабдоминальные процедуры являются потенциальным источником для прямого внесения кишечных патогенов.

Клинический спектр развития заболеваний значительно варьирует от умеренных симптомов ИАИ до стадии сепсиса, угрожающего жизни. В литературе описан случай внезапно и быстро развивающегося сепсиса, возникшего после проведения нескольких инвазивных процедур в связи с заражением *Clostridium perfringens*. В данном случае кордоцентез, вероятно, послужил толчком для инициации развития заболевания. В приведенном авторами обзоре литературы были выявлены 10 новых случаев сепсиса, перешедшего в стадию, угрожающую жизни, ассоциированных с проведением процедур трансабдоминальной пренатальной диагностики.

В начальной стадии клиническим проявлением заболевания обычно служило повышение температуры до 38 °С в первые 24 ч, в некоторых случаях сопровождающееся ощущениями дискомфорта в брюшной области либо в области спины, в некоторых случаях эти симптомы отсутствовали. Переход к состоянию, угрожающему жизни, может быть очень быстрым. В шести из девяти задокументированных случаев признаки развития инфекции в матке проявились в течение первых 24 ч после проведения инвазивной процедуры. Наибольший интервал между моментом проведения диагностической процедуры и моментом проявления заболевания составлял 48 ч.

Особенно в случае прогрессирующей стадии клостридиальной инфекции проведение гистерэктомии может быть единственным условием выживания для матери. Требуется немедленное удаление очага инфекции. В 11 зарегистрированных случаях гистерэктомия была признана необходимой для 5 пациенток, так как имела тенденция к проникновению *C. perfringens* в ткани миометрия.

У большинства женщин этиология ИАИ полимикробна. Хотя роль микоплазм половых органов остается невыясненной, эти организмы не являются значимыми в случае данной инфекции. Таким же образом роль *C. trachomatis* — если таковая присутствует — недостаточно установлена. Бактериальный вагиноз определен как значимый фактор риска развития ИАИ.

## ОСЛОЖНЕНИЯ

*Инфекционные осложнения матери:*

- хориоамнионит;
- многоводие;
- преждевременные роды;

- плацентарная недостаточность. Задержка роста плода;
- развитие восходящей инфекции (послеродовой эндометрит (ПЭ), сепсис).

#### *Инфекции плода и неонатальные исходы*

Синдром системной воспалительной реакции (ССВР) плода является реакцией его иммунной системы на развитие ИАИ, вызывая:

- острую неонатальную заболеваемость;
- травмы мозга;
- преждевременные роды и рождение недоношенного плода;
- задержку роста плода;
- хроническое заболевание легких в неонатальный период.

Плацентарные гистологические проявления этого синдрома — воспаление пуповины и хронический васкулит.

*Лейкоэнцефаломалиция. Внутривентрикулярные кровоизлияния (ВЖК).* Инфекция связана с аномалиями развития центральной нервной системы у животных и людей. Доказано, что цитокины продуцируются клетками мозга. В то время как рост и дифференциация нормальной мозговой клетки зависят от продукции цитокинов в малых количествах, более высокая концентрация может вызвать разрушение тканей головного мозга. Эндотоксинемия и инфекция ЦНС, как известно, провоцируют возникновение ФНО и интерлейкина-1, который в свою очередь инициирует секрецию интерлейкина-6. Гипоксия-реоксигенация мозговой ткани и эндотелия индуцирует интерлейкин-6. Высокая концентрация ФНО и интерлейкина-6 может вызвать поражение мозга из-за своих нейротоксических и миелотоксических качеств. Также эти цитокины вызывают гипотензию, и при отсутствии авторегуляторного контроля у недоношенного плода или новорожденного возникнут гипоперфузия и ишемия в незащищенных перивентрикулярных зонах белого вещества, вызывая перивентрикулярную лейкоэнцефалопатию (ПВЛ).

С улучшением качества обслуживания в неонатальной реанимации улучшились и показатели выживаемости для инфицированных новорожденных, при этом неврологические проблемы становятся основными. ПВЛ считается надежным предвестником неврологических нарушений, цифры колеблются от 8 % при экзоплотной мозговой паренхиме до 100 % при кистозных поражениях. Последствия ВЖК менее предсказуемы. 1-я и 2-я стадии ВЖК ассоциируются с меньшими последствиями, а 3-я и 4-я стадии кровоизлияния — с осложнениями в 30 % случаев. Когда ПВЛ и ВЖК сосуществуют, исход зависит от типа ПВЛ. Хориоамнионит известен в акушерстве как предвестник ПВЛ и поздних стадий ВЖК. Исследования показали, что ПВЛ и поздняя стадия ВЖК в основном случаются во время спонтанных преждевременных родов или при преждевременном разрыве плодных оболочек и редко возникают при преждевременных индуцированных родах по медицинским показаниям. Значительное число неонатальной заболеваемости и смертности ассоциируется с повышенной концентрацией в амниотической жидкости интерлейкина 6. Важность наличия интерлейкина 6 в амниотической жидкости, плазме пуповины, а также патология мозга новорожденных описаны в литературе.

*Недоношенность. Преждевременные роды.* Поскольку улучшения в неонатальной медицине сделали возможным выживание недоношенных новорожденных на ранних гестационных сроках, основное внимание уделяется продлению беременности до ранних пределов выживаемости. Значительное улучшение неонатальных результатов и показателей выживаемости наблюдается при продлении беременности на одну неделю в период от 24 до 26 нед. Даже короткий успех токолиза, который позволяет транспортировать мать в перинатальный центр для родов, гарантирует улучшенный неонатальный исход.

К сожалению, заболевания новорожденных, носящие форму внутрижелудочкового кровоизлияния, ПВЛ, хроническая болезнь легких, некротический энтероколит, нозокомиальные инфекции и ретинопатия недоношенных значительно влияют на количество крайне недоношенных новорожденных с нарушениями умственного и психомоторного развития, нейромоторной функции или сенсорной и коммуникативной функции.

*Неонатальный сепсис.* Неонатальный сепсис возникает с частотой 4,3 случая на 1000 живых недоношенных новорожденных по сравнению с 0,8 на 1000 живых младенцев, рожденных в срок. Чем меньше вес новорожденного, тем выше вероятность сепсиса. Более высокие показатели заболеваемости сепсисом у недоношенных новорожденных частично зависят от более частых случаев ИАИ у женщин с риском преждевременных родов с интактными оболочками и с ПИОВ.

## Хориоамнионит

1.1

### ДЕФИНИЦИЯ

Существует некоторая путаница по поводу значения термина «хориоамнионит», также называемого «амнионит», и термином «интраамниальная инфекция». Для практикующего врача это клинически проявляющаяся инфекция плода, амниотической полости и матери; для патолога это лейкоцитарная инфильтрация хориона и амниона плаценты. Поскольку гистологические изменения могут происходить и без каких-либо клинических проявлений инфекции, эти два определения не являются синонимами. В данной главе для того, чтобы внести ясность, под термином «хориоамнионит» будет подразумеваться ее клиническое определение.

Хориоамнионит представляет собой нечто большее, чем просто воспалительную реакцию плаценты в ответ на инвазию чужеродного организма. В своей клинической форме он выступает угрозой для прогрессирования беременности, жизни плода и матери.

### ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Уровень заболеваемости хориоамнионитом колеблется между 0,5 и 2,2 на 100 живорожденных. В среднем клинически выраженный хориоамнионит осложняет 1 % всех беременностей. Существует линейная зависимость момента разрыва плодных оболочек от времени появления бактерий в амниотической жидкости (развитие инфекции), но не обязательно касается заболевания в совокупной картине. Развитие хориоамнионита не всегда является простым следствием ПИОВ.

Факторы риска:

- длительный безводный период (> 18 ч);
- продолжительные роды (> 12 ч);
- мекониальная амниотическая жидкость;
- многочисленные влагилищные исследования;
- материнская СГВ-колонизация;
- активная вагинальная инфекция (бактериальный вагиноз).

### ЭТИОПАТОГЕНЕЗ

Плодные оболочки совместно с пробкой, находящейся в шейке матки во время беременности, представляют собой серьезный барьер на пути восходящей инфекции.

Ничто не может служить лучшим подтверждением эффективности данного анатомо-физиологического барьера, как факт того, что острый гонококковый эндометрит после 8 нед. беременности практически не встречается, несмотря на 5—6 % случаев возникновения локальной субклинической гонококковой инфекции. После разрыва плодных оболочек риск для проникновения восходящей инфекции особенно велик.

Примерно у 7—12 % беременных имеется длительный безводный период или преждевременный разрыв плодных оболочек. Из них примерно у 10—12 % будет развиваться хориоамнионит. 96 % случаев возникновения хориоамнионита обусловлены развитием восходящей инфекции. Следовательно, внутриамниотические инфекции являются полимикробными, включая заражения такими микроорганизмами, как *E. coli*, *Klebsiella*, *Bacteroides*, стрептококк группы В, *Fusobacterium*, *Clostridium* и *Peptostreptococcus*. К легким бессимптомным инфекциям можно отнести инфицирование микоплазмой и фузобактерией.

Гематогенное распространение вследствие экстрагенитального материнского сепсиса имеет место в 4 % случаев. К бактериям, способным индуцировать хориоамнионит по причине гематогенного распространения при интактных плодных оболочках, относятся:

- *Listeria monocytogenes*;
- *Haemophilus influenzae*;
- *Streptococcus pneumoniae*;
- *Salmonella typhi*;
- стрептококки группы А.

Несмотря на интактные плодные оболочки, некоторые группы бактерий, в том числе стрептококки группы А, могут инфицировать амниотическую полость.

Перинатальный сепсис, в отличие от хориоамнионита, развивается преимущественно за счет аэробных бактерий с повышенной вирулентностью, которые проникают к плоду как следствие развития восходящей инфекции или прохождения через инфицированные родовые пути. Перинатальный сепсис встречается у 1 % новорожденных, у матерей которых длительность безводного периода составила более 24 ч.

С началом родов и при возникновении ПИОВ доступ инфекции к плоду упрощается. Уровень заболеваемости амниотической инфекцией практически напрямую зависит от времени. В случае, когда длительность безводного периода составила 24 ч, культуры амниотической жидкости, забранные из маточной полости, дали положительный ответ у более чем 65 % пациентов.

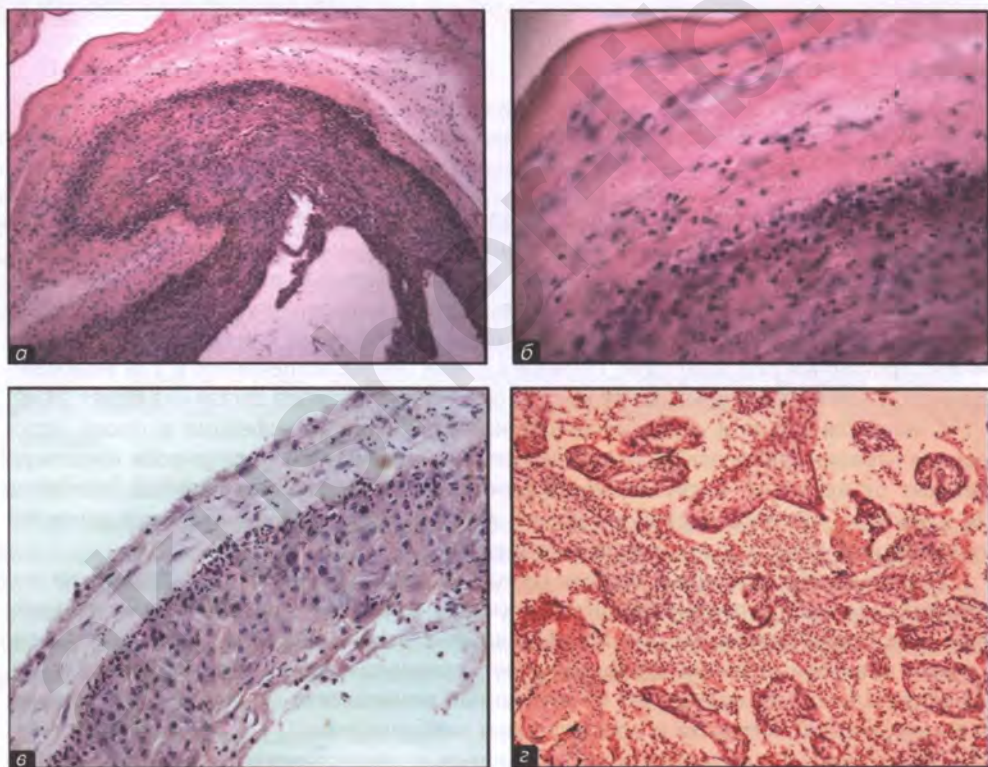
Инфекция околоплодных вод не состоит в тесной корреляции с развитием инфекции у плода и с перинатальным сепсисом. Околоплодные воды сами по себе являются преимущественно аэробной микробиологической средой. Поскольку экзогенные патогены человека функционируют преимущественно в аэробном режиме, не удивительно, что существует обоснованная взаимосвязь между их присутствием в амниотической жидкости и последующим заболеванием.

Присутствие реплицирующихся организмов в амниотической жидкости преобладает в неонатальную инфекцию по одному из двух путей:

- 1) бактерии способны в достаточной мере функционировать и размножаться во внутриальвеолярных пространствах легких плода для того, чтобы преодолеть защитные механизмы организма, обусловленные клетками альвеолярной выстилки. Являясь частью ретикулоэндотелиальной системы, клетки, выстилающие альвеолы, делают этот путь второстепенным по важности;
- 2) основным путем инвазии к плоду является прямое проникновение в плаценту. После проникновения в хорион бактерии получают потенциальный до-

ступ к сосудам плода. Эмбриональный сепсис служит причиной артериального васкулита. Если инфекция прогрессирует, может наблюдаться поражение всех трех сосудов.

Пока развитие инфекции ограничивается репликацией бактерий в околоплодных водах, признаки поражения материнского организма незначительны. После проникновения в плацентарные артерии и/или в область имплантации в стенке матки продукты жизнедеятельности бактерий, такие как эндотоксины, а также эндопирогены, которые высвобождаются из лимфоцитов и нейтрофилов, могут получить доступ к плоду и полостям сосудов матери соответственно (рис. 1.1). На данном этапе может возникнуть гипертермия у матери, а также ухудшение состояния плода (отражающаяся прежде всего в аномальных изменениях сердечного ритма на КТГ). При развитии патологического процесса лихорадка часто резко усугубляется.



**Рис. 1.1.** Гистопатологические изменения при ИАИ:

а, б — гнойный мембранит; в — гнойный хориоамнионит; г — гнойный плацентит

### АКУШЕРСКАЯ ТАКТИКА

Клинико-диагностический алгоритм и акушерская тактика при хориоамнионите представлены на рис. 1.2 и подробно описаны ниже.



Рис. 1.2. Алгоритм акушерской тактики при хориоамнионите

**А.** Диагноз хориоамнионита зачастую трудно поставить, поскольку он основывается на методе исключения. Клинические признаки и симптомы не патогномичны и четко не проявляются. Обычно это ПИОВ и лихорадка. Менее часто наблюдаются тахикардия матери, тахикардия плода, слабость родовой деятельности и зловонные околоплодные воды. В табл. 1.1 предложены критерии постановки диагноза при этих условиях.

Таблица 1.1. Критерии постановки диагноза при хориоамнионите (выбранные группой Сан-Антонио)\*

1. Лихорадка матери ( $\geq 37,8$  °C).
2. Разрыв плодных оболочек.
3. Два или более из нижеперечисленного:
  - болезненность матки (обычно боли в проекции дна матки между сокращениями);
  - тахикардия матери (пульс  $> 120$  уд./мин);
  - тахикардия плода (сердечные тоны плода  $> 160$ – $180$  уд./мин);
  - болезненность матки (обычно боли в проекции дна матки между сокращениями);
  - тахикардия матери (пульс  $> 120$  уд./мин);
  - тахикардия плода (сердечные тоны плода  $> 160$ – $180$  уд./мин);
  - периферический лейкоцитоз (лейкоциты  $> 18\ 000$ );
  - отсутствие других очагов инфекции;
  - дурнопахнущие (зловонные) околоплодные воды или выделения из влагалища;
  - повышение тонуса матки;
  - слабость родовой деятельности — три последних симптома являются поздними признаками инфекции

\* Источник: Loof J. D., Hager W. D. Management of chorioamnionitis // Surg. Gynecol. Obstet. — 1984. — Vol. 158 — P. 161-166.

Вторичные критерии, выступающие в поддержку диагноза хориоамнионита, экспансивные и, как правило, совпадают с другими факторами заболеваний. Практическое применение этих критериев или их компонентов разрешено для исследования случаев, при которых патогенез и конечная клиническая значимость существенно расходятся. Тахикардия с лихорадкой у беременных, а также преждевременный разрыв плодных оболочек невозможно приравнять к клиническому хориоамниониту с вероятностью  $\pm 1$  SD.

**Материнская пирексия.** Несмотря на то что возникновение лихорадки у беременных с излитием околоплодных вод может иметь значительное количество этиологических причин, хориоамнионит должен быть приоритетным при постановке диагноза. При хориоамнионите пирексия у матери является иммунным ответом на внедрение бактериальных пирогенов в полость сосудов матери.

**Болезненность матки.** Болезненность матки можно легко спутать с ее пальпаторной возбудимостью и сокращениями, отсюда вытекает необходимость динамического наблюдения.

**Устойчивая тахикардия плода.** Устойчивая тахикардия плода — один из специфических критериев хориоамнионита, признанных практически повсеместно. Предметом спора является определение того, что же представляет собой тахикардия плода. Тахикардия плода определяется как ЧСС плода  $> 160$  уд./мин в течение 5 мин при отсутствии материнских лекарств и материнской гипертермии.



*Ихорозные (зловонные) околоплодные воды.* Наличие дурно пахнущих околоплодных вод необязательно служит признаком хориоамнионита. Что действительно является симптомом, так это количество в околоплодных водах бактерий, превышающих показатель 10<sup>4</sup> КОЕ/мл, особенно в отношении развития полимикробной бактериальной флоры, в которой анаэробные бактерии доминируют. Амниотическая жидкость является преимущественно аэробной микробиологической средой. Присутствие анаэробных бактерий в амниотической жидкости обладает большей клинической значимостью в плане развития послеродового эндометрита, нежели в случае возникновения неонатального и материнского сепсиса.

*Свежий меконий в околоплодных водах.* Наличие свежего мекония в околоплодных водах может быть признаком дистресса плода и не обязательно развития хориоамнионита. Также дистресс плода может быть результатом развития хориоамнионита.

Системные симптомы являются стандартными, однако для подтверждения диагноза их наличия не требуется. Внутриамниотическое инфицирование *Listeria monocytogenes* (листериозом) считается нетипичным, поскольку у роженицы часто симптомы клинически не проявляются.

Обследование беременных с хориоамнионитом может не выявить никаких признаков или симптомов инфекции, наоборот, у беременной с хориоамнионитом могут наблюдаться артериальная гипотония, обильное потоотделение, и/или холодная или липкая кожа, что свидетельствует о полиорганной недостаточности.

**Б.** Дифференциальная диагностика хориоамнионита включает в себя другие инфекционные/воспалительные процессы, такие как аппендицит, инфекции мочевыводящих путей (цистит, пиелонефрит) и воспалительное заболевание кишечника.

**В.** Осложнения для роженицы включают преждевременные роды, высокий коэффициент оперативного родоразрешения, послеродовой эндометрит, отек легких, сепсис, синдром острой дыхательной недостаточности у взрослых и летальный исход. Осложнения для плода включают недоношенность, сепсис плода/неонатальный сепсис и повышенный риск развития детского церебрального паралича.

**Г.** Постановка окончательного диагноза требует наличия положительной культуры в околоплодной жидкости. Другие характеристики околоплодной жидкости, которые могут указывать на наличие ИАИ, описаны ниже (см. Диагностика).

**Д.** Несмотря на то что хориоамнионит невозможно купировать только лишь с помощью антибиотиков, раннее назначение антимикробных химиопрепаратов снижает риск возникновения неонатального сепсиса, резких перепадов температуры тела у роженицы и необходимости в долгосрочной госпитализации.

Антибактериальная терапия хориоамнионита в значительной степени будет зависеть от выявленного возбудителя, но эмпирически рекомендовано применять ампициллин, ампициллин/сульбактам, гентамицин, клиндамицин. Показанием для отмены антибактериальной терапии является нормальная температура тела в течение 2 сут.

Согласно Приказу Министерства здравоохранения РФ № 572 при ПИОВ до 34 нед. гестации сразу назначается антибиотикопрофилактика (эритромицин, ампициллин, при положительном высеве β-гемолитического стрептококка — пенициллин). При развитии хориоамнионита к проводимой антимикробной химиопрофилактике добавляют гентамицин. При подтверждении диагноза хориоамнионита после родоразрешения дополнительно назначается метронидазол. Клиндамицин или метронидазол целесообразно добавлять непосредственно после пережатия пуповины для последующего перекрытия спектра облигатных анаэробных микроорганизмов. Лечение антибиотиками следует продолжать в послеродовом периоде до тех пор, пока на протяжении 24—48 ч у пациента будут отсутствовать температура и симптомы.

**Е.** Сразу после установления диагноза хориоамнионита родоразрешение следует осуществлять в независимости от гестационного возраста плода. В идеале родоразрешение должно успешно разрешиться в течение 8—12 ч. Прогнозы для матери являются хорошими при условии быстрого установления диагноза и соответствующего лечения. Смертность новорожденных и коэффициент заболеваемости в первую очередь зависят от гестационного возраста плода.

В Письме Министерства здравоохранения и социального развития РФ № 15-4/10/2-12700<sup>1</sup> определена акушерская тактика при ПИОВ в зависимости от наличия хориоамнионита. При ПИОВ в сроке до 34 нед. беременности показана выжидательная тактика, однако хориоамнионит является противопоказанием к выбору выжидательной тактики. При амниорексисе в сроке беременности 34 нед. и более длительная (более 12—24 ч) выжидательная тактика не показана, так как повышается риск ИАИ и компрессии пуповины без улучшения исходов для плода.

**Ж.** Хориоамнионит — показание для незамедлительного родоразрешения, но сам по себе не является показанием для родоразрешения путем операции кесарева сечения. Тем не менее при беременности, осложненной хориоамнионитом, с большей долей вероятности родоразрешение будет проходить абдоминально, обычно в силу необнадеживающих результатов диагностики внутриутробного состояния плода.

## ДИАГНОСТИКА

**Лабораторная диагностика.** В постановке диагноза также могут помочь определенные лабораторные анализы.

Обычно проводится анализ на повышенную активность периферических лейкоцитов материнской крови, но следует быть осторожным при трактовке результатов анализа на периферические лейкоциты, поскольку родовая деятельность сама по себе может вызвать повышение их уровней.

Лейкоцитоз ( $> 18 \cdot 10^9$  мл) и нейтрофильный сдвиг лейкоцитарной формулы обладают низкой прогностической ценностью для подтверждения наличия инфекции. Необходимо определение этих показателей в динамике (1 раз в 1–2 сут). Изолированно высокий уровень лейкоцитов периферической крови имеет небольшое значение в диагностике хориоамнионита. Если же для мониторинга состояния пациентов с ПИОВ используется исследование лейкоцитоза в динамике, то к моменту значительного возрастания количества белых кровяных телец уже будут присутствовать выраженные клинические признаки воспаления плаценты (материнская пирексия, устойчивая тахикардия у плода и/или болезненность матки). Отмеченное увеличение лейкоцитов обычно указывает на то, что бактерии получили значительный доступ к сосудам матери.

**Исследование амниотической жидкости.** Различные исследования недавно продемонстрировали повышенный уровень активности цитокинов, таких как фактор стимуляции В клеток (IL-6), интерлейкин-1 и ФНО, в околоплодной и серозной жидкости инфицированных женщин. Сложность проведения анализа на цитокины, однако же, помешала его распространённому использованию при постановке диагноза. Хотя уровень глюкозы в околоплодной жидкости инфицированной женщины и низок, анализ на глюкозу в околоплодной жидкости недостаточен точен для оправдания его клинического использования. Другой быстрый маркер, используемый только на базе исследования для диагностики хориоамнионита, — это гранулоцитарный колониестимулирующий фактор.

<sup>1</sup> Письмо Министерства здравоохранения и социального развития РФ от 16 декабря 2011 г. № 15-4/10/2-12700 «О направлении для использования в работе методического письма „Преждевременные роды“».

Ранее длительное время считалось, что наличие лейкоцитов в амниотической жидкости коррелирует с последующим развитием хориоамнионита. Более поздние исследования в значительной мере поставили этот довод под сомнение. Численный разброс в их данных в большой степени согласуется с идеей о том, что инфекция амниона — это не редкость. Инфекция, равно как и заболевание, приводит к развитию воспалительной реакции различной интенсивности.

В настоящее время экспресс-анализы амниотической жидкости чаще всего включают:

- анализ по Граму (выявляет наличие бактерий, но не микоплазм);
- определение концентрации глюкозы ( $< 15$  мг/дл);
- анализ на количество лейкоцитов ( $\geq 50$  клеток/мл);
- определение концентрации ЛДГ ( $\geq 400$  ед./л);
- определение концентрации интерлейкина-6 ( $\geq 11,3$  нг/мл).

**Микробиологическая диагностика.** Наличие бактерий в амниотической жидкости свидетельствует об инфекции, но не обязательно о болезни. В большом количестве случаев, когда бактерии были выделены из околоплодных вод беременных, клинически не наблюдалось никаких признаков заболевания. Количество бактерий, выделенных из околоплодных вод, не является хорошим признаком развития хориоамнионита. В случае если количество бактерий в амниотической жидкости превышает значение  $10^4$  КОЕ/мл, можно утверждать, что в данном случае развитие хориоамнионита более вероятно. Данная информация не является принципиальным диагностическим фактором заболевания.

Культуральное исследование околоплодной жидкости может помочь выделить этиологически значимые организмы. Если околоплодные воды имеют неприятный запах, требуется культивирование только аэробных культур. Несмотря на присутствие лихорадки, посев крови имеет невысокую диагностическую ценность. При анализе истории болезни 539 пациенток с хориоамнионитом только 39 из 538 пациентов (7,2 %) имели положительный результат при посеве культур крови.

Для бактериологического исследования наиболее подходящим является образец амниоцентеза, но во многих случаях — особенно при наличии разрывов околоплодных оболочек — подобные образцы получить сложно.

Такой образец забирается через шейку матки с помощью внутриматочного катетера типа Пайпель. Первую порцию жидкости, попавшую в катетер (от 3 до 5 мл), следует удалить, а следующую порцию (от 2 до 3 мл) отправить на бактериальный анализ. Поскольку бактерии могут проникать в амниотическую полость после разрыва оболочек, а также по причине того, что вследствие собственно родовой деятельности лейкоциты могут быть обнаружены в околоплодной жидкости, следует с осторожностью трактовать результаты окрашивания по Граму. Отсутствие лейкоцитов или бактерий может быть полезным при исключении хориоамнионита. Образец скопления секрета в заднем своде влагалища неэффективен для бактериологического анализа или для постановки диагноза.

Бактериологическое исследование мочи позволит исключить инфекции мочевого тракта.

**Гистологическая диагностика.** В лучшем случае существует слабая корреляция между гистологическими признаками наличия воспалительных изменений в амнионе, хорионе и/или пуповине и клинически выраженным заболеванием. Гистологические признаки воспаления одной или больше компонентов плаценты не так уж редки у пациентов с ПИОВ. При гистологическом подтверждении болезни может иметь место ошибочный негативный результат. Хориоамнионит является очаговым заболева-

нием. Гистологические анализы всей ткани плаценты обычно ограничены небольшим срезом (часто случайно выбранным) тканей плаценты и пуповины.

## ЛЕЧЕНИЕ

Хориоамнионит — абсолютное показание к быстрому родоразрешению и не является противопоказанием к кесареву сечению.

В случае отсутствия активной родовой деятельности и шансов быстрого рождения ребенка метод выбора — оперативное родоразрешение.

При подозрении на хориоамнионит нужно начинать терапию антибиотиками широкого спектра действия либо комбинацией препаратов с учетом необходимости воздействия на все группы возбудителей (аэробы грамположительные, грамотрицательные, анаэробы) и терапию, направленную на ускорение родов.

Антибактериальная терапия хориоамнионита в значительной степени будет зависеть от выявленного возбудителя, но эмпирически рекомендовано применять ампициллин, ампициллин/сульбактам, гентамицин, клиндамицин.

Назначение антибиотиков сразу после постановки диагноза ограничит распространение инфекции в организме матери и новорожденного. Рекомендуется назначать сильнодействующие антибиотики широкого спектра по причине полимикробной этиологии заболевания и его потенциальной опасности.

Выбранный антибиотик должен иметь:

- широкий спектр антимикробной активности;
- безопасность для плода (категория В по FDA, табл. 1.2);
- хорошую биодоступность для плода (в состоянии пройти через плацентарный барьер в терапевтических концентрациях).

Таблица 1.2 Классификация категорий риска антимикробных препаратов при беременности (FDA, 2015)

Категория безопасности по FDA	Антимикробный препарат
B	<p><b>Пенициллины</b>  <b>Цефалоспорины:</b> цефтриаксон, цефуроксим, цефотаксим  <b>Монобактамы:</b> азтреонам  <b>Карбапенемы:</b> меропенем, эртапенем  <b>Макролиды:</b> эритромицин (II–III триместры, азитромицин)  <b>Нитроимидазолы:</b> метронидазол  <b>Другие антимикробные препараты:</b> ванкомицин (внутри), фосфомицин, полимиксин, спектиномицин</p>
C	<p><b>Карбапенемы:</b> имипенем  <b>Макролиды:</b> кларитромицин  <b>Аминогликозиды:</b> гентамицин  <b>Гликопептиды:</b> ванкомицин (парентерально)  <b>Фторхинолоны</b></p>
D	<p><b>Тетрациклины:</b> доксициклин, тетрациклин  <b>Сульфаниламиды:</b> ко-тримоксазол  <b>Аминогликозиды:</b> канамицин, стрептомицин, амикацин, тобрамицин, амикацин, нетилмицин и др.</p>

Наиболее удачным и безопасным препаратом выбора в качестве терапии для плода является аминопенициллин (ампициллин, ампициллин/сульбактам) или уреидопенициллин (пиперациллин и мезлоциллин). Однако ампициллин является низко эффективным против некоторых видов бактерий, относящихся к семейству *Enterobacteriaceae* (*K. pneumoniae*, 20—30 % *E. coli*, виды *Serratia u Enterobacter*) и пенициллин-резистентных видов *Bacteroidaceae/Prevotella*. Мезлоциллин и пиперациллин потенциально эффективны только против 40—50 % штаммов *K. pneumoniae*. В акушерской практике также широко используются цефалоспорины II—III поколений. У III поколения данной группы антибиотиков спектр антимикробной активности смещен в сторону грамотрицательных микроорганизмов и анаэробов. Следует помнить, что степень трансплацентарного перехода цефалоспоринов определяется сроком беременности: в III триместре беременности он в 3 раза выше, чем в I триместре. Это позволяет создать в околоплодных водах, в крови плода необходимую концентрацию антибиотика для возбудителей ВУИ.

Помимо назначения антибиотика с широким спектром действия возможно назначение комбинации препаратов с учетом их действия на все группы возбудителей (грамположительные и грамотрицательные факультативные и облигатные анаэробы). Если у амниотической жидкости присутствует ихорозный запах, метронидазол может быть использован для покрытия видов *Bacteroidaceae/Prevotella*. Относительная способность клиндамицина к эффективному прохождению плацентарного барьера ограничивает его теоретическую эффективность. Хотя хлорамфеникол легко проникает через плацентарный барьер, но из-за неспособности новорожденных к детоксикации препарата и развития последующего «синдрома серого ребенка» препарат абсолютно не оправдывает свое назначение.

Поскольку крупные сравнительные исследования антибиотиков для лечения хориоамнионита еще не проведены, большинство схем лечения разрабатывается опытным путем. Дополнительным препаратом, рекомендованным для включения в курс лечения матери, является аминогликозид гентамицин. У большинства беременных с хориоамнионитом, у которых впоследствии возник септический шок, как правило, в качестве основного возбудителя выступали энтеробактерии, например *E. coli* или *K. pneumoniae*.

Ряд исследований поддерживают использование комбинации ампициллина (1 г внутривенно каждые 6 ч) и гентамицина (1,5 мг/кг внутривенно каждые 8 ч), что теоретически может иметь некие преимущества перед монотерапией. Однако даже комбинация не обеспечивает необходимый спектр действия в отношении анаэробных бактерий, таких как *Bacteroides spp.* В силу данных обстоятельств пациентки, подвергающиеся кесаревому сечению, должны получать клиндамицин 900 мг внутривенно каждые 8 ч в дополнение к ампициллину и гентамицину. Для пациенток, рожавших через естественные родовые пути, достаточно схемы «ампициллин — гентамицин».

Альтернативный вариант может включать в себя цефалоспорин III поколения широкого спектра действия, например цефокситин, цефотетан и цефтизоксим, или пенициллин расширенного спектра действия, например комбинация «ампициллин — сульбактам». Подобные агенты имеют хорошие показатели безопасности, и многие из них хорошо транспортируются к плоду. Большинство из них обеспечивает требуемый широкий спектр действия, и последние исследования поддерживают их использование при лечении хориоамнионита.

Основной проблемой в лечении плода является невозможность распространить действие на весь спектр патогенов, особенно на энтеробактерии. Отдельные цефалоспорины III поколения имеют способность достижения терапевтических концентраций

в пуповинной крови и амниотической жидкости. Эти антибиотики могут быть включены в курс терапии плода благодаря тому, что они являются эффективными против *Enterobacteriaceae* и тем самым дополняют спектр. Однако им все же не хватает эффективности против *L. monocytogenes*.

Время назначения антибиотиков так же значимо для успешного лечения, как и правильный их выбор. Залогом успешной терапии является максимально ранняя идентификация хориоамнионита и раннее назначение терапии. Чем позже происходит клиническое вмешательство, тем больше потенциал для распространения инфекции и возможной смерти плода/новорожденного или матери. Ряд современных исследований указывает на явные преимущества немедленного назначения антибиотиков для новорожденного. Задержка в назначении терапии, даже если родовая деятельность уже началась, может существенно увеличить перинатальную заболеваемость и смертность.

Вследствие антибактериального лечения матери происходит трансплацентарное лечение плода с благоприятным исходом. Также важно немедленное ускорение родов. Дренирование полости матки является необходимым. Хотя не было определено приблизительно или точно время, по истечении которого значительно повышаются риски для матери и плода, попытки ускорить родоразрешение должны быть предприняты сразу после постановки диагноза.

Хориоамнионит не обязательно является показанием к кесареву сечению. В сущности, естественные роды более предпочтительны из-за меньшего уровня заболеваемости матери. Однако многие пациентки могут нуждаться в кесаревом сечении по акушерским причинам. Они чаще нуждаются в утеротониках для стимулирования родов, и у них чаще происходит остановка родовой деятельности, ведущая к кесаревому сечению.

Одним из основных вопросов, которые мало освещены в литературе, является необходимость внутриутробной терапии. Гематогенно приобретенный хориоамнионит с возбудителем *L. monocytogenes* был успешно вылечен антенатально. При ПИОВ появляется открытый доступ для различной бактериальной флоры. Monif (1983) описал случай, когда у пациентки обнаружили преждевременный разрыв плодовых оболочек, рецидивирующий хориоамнионит и материнскую септицемию, связанную с проникновением стрептококков группы G. Инициальный эпизод произошел на 22-й неделе. По причине хорошего ответа на лечение матери и плода, а также в связи с невозможностью прерывания беременности было принято решение придерживаться консервативной тактики. Пациентка была вновь госпитализирована на 29-й неделе беременности с новыми проявлениями хориоамнионита и сепсиса вследствие заражения *E. coli* и *K. pneumoniae*. *E. coli* также выросла на пробах амниотической жидкости, плаценты и мочи. Из-за невозможности вылечить плод от хориоамнионита при помощи антибактериальной терапии ребенок был рожден естественным путем. 1090-граммовый младенец пережил интенсивный неонатальный курс лечения и в возрасте одного года был клинически здоровым, за исключением кислород-индуцированной ретинопатии.

## ОСЛОЖНЕНИЯ

Хотя материнская заболеваемость увеличивается при хориоамнионите, случаи материнской смертности очень редки. Женщины, прошедшие активное лечение и немедленно родившие, обычно чувствуют себя хорошо. Приблизительно 10—12 % женщин могут перенести бактериемию, а 40—50 % потребуются кесарево сечение по причине вялотекущих родов.

При соответствующем интранатальном и неонатальном лечении инфицированный младенец поправляется. У 20 % таких новорожденных на рентгеновском снимке грудной клетки присутствует пневмония, а у 8—10 % может быть зафиксирована бактериемия. Однако в ходе нескольких небольших исследований было определено, что уровень смертности среди таких младенцев не увеличен. К сожалению, исход для недоношенных не настолько благоприятен. Перинатальный уровень заболеваемости и смертности значительно выше у недоношенных новорожденных, родившихся от инфицированных матерей, чем у неинфицированных. Угрожающая комбинация преждевременных родов и хориоамнионита, а также синдром острой дыхательной недостаточности могут привести к губительным последствиям.

**Послеродовой эндометрит.** Факторами, находящимися в зависимости от увеличения частоты возникновения бактериальных инфекций матки у пациентов, перенесших кесарево сечение, являются следующие:

- наличие определенных анаэробов в амниотической жидкости, таких как пептострептококки и/или *Bacteroidaceae* (в частности, при наличии «свежего» мекония);
- присутствие экзогенных патогенов, например *N. gonorrhoeae*;
- наличие эндогенных бактерий повышенной вирулентности (например, *E. coli*);
- отсутствие интранатальной антибиотикотерапии.

У пациентов с клиническими явными признаками анаэробного хориоамнионита, родоразрешение которых производится естественным путем, редко развивается эндометрит; однако при изменении типа родоразрешения, даже при профилактическом назначении цефалоспоринов, происходит значительное увеличение уровня заболеваемости.

Среди женщин, у которых развивается хориоамнионит и которые принимают антибиотики до операции кесарева сечения, примерно у 15—30 % происходит развитие послеродового эндометрита, в отличие от 60—75 % женщин, не принимавших антибиотики.

**Материнский сепсис.** Массивность проникновения инфекции в кровеносную систему матери при хориоамнионите обусловлена:

- невозможностью образования тромба в месте проникновения инфекции;
- относительно неограниченным субстратом для бактериальной репликации, представленной плацентой.

Развитие сепсиса у матери является основным показанием для удаления очага инфекции. Основные направления терапии:

- предотвращение развития метастатических бактериальных осложнений (например, острого бактериального эндокардита);
- разобщение или удаление областей бактериальной репликации во избежание поздних осложнений, таких как внутрисосудистая коагулопатия, и возможного развития респираторного синдрома у взрослых.

Анализ случаев материнской смертности, ассоциированной с хориоамнионитом, выявил две константы:

- большая часть возбудителей, изолированных из проб, являются видами, относящимися к семейству *Enterobacteriaceae*;
- большинство, если не все, случаи смерти, описанные в литературе, можно было бы предотвратить.

В контексте современной терапии осложнения у матери при перенесении хориоамнионита относительно ограничены. В рамках проспективного исследования при обследовании 251 пациента с преждевременным разрывом плодных оболочек между 28-й и 34-й неделями беременности было обнаружено, что у 47 (19 %) беременных произошло развитие хориоамнионита, но не было отмечено ни одного случая серьез-

ных осложнений. Общая частота возникновения серьезных осложнений у матерей с диагностированным хориоамнионитом заметно сократилась в последние годы.

**Плодовая гипертермия.** Хориоамнионит является угрозой для плода в силу потенциальных пагубных последствий гипертермии матери для его центральной нервной системы.

Плод находится в позитивной теплообменной связи с матерью. Когда материнская температура значительно превышает нормальную и сохраняется в течение значительного периода времени, градиент между внутрислодовой и материнской температурой повышается. Это увеличение приводит в конечном счете к повреждению и гибели центральной нервной системы плода. Основным принципом клинического лечения является обеспечение поддержания температуры матери на уровне, не превышающем 38,6 °С.

**Перинатальный сепсис.** Ретроспективный анализ 79 случаев перинатального сепсиса, проведенный учебным госпиталем Шанда (Гейнсвил, Флорида), университетским госпиталем (Джексонвилл, Флорида) и госпиталем святого Иосифа (Омаха, Небраска), показал, что 21 % новорожденных с подтвержденной септициемией, проявившейся в первые 24 ч жизни, были рождены женщинами, больными хориоамнионитом, и 53 % были рождены женщинами, у которых произошел преждевременный разрыв плодовых оболочек. В случае развития сепсиса возбудителями обычно являются:

- аэробные эндогенные бактерии (*E. coli*, стрептококки группы В);
- экзогенные бактерии (*L. monocytogenes*, *H. influenza*, *H. parainfluenza*, *S. pneumoniae*), стрептококки группы А и некоторые кишечные патогены (например, *S. typhi*, *Shigella*).

Уровень заболеваемости и/или смертности плода в первую очередь связан не с видом возбудителя, а с продолжительностью периода между началом заболевания и назначением соответствующей антибиотикотерапии и гестационным возрастом плода.

Если терапия не была назначена в течение трех часов с момента начала заболевания, то последовавшая за этим заболеваемость и/или смертность превышает 50 %.

Перинатальная септицемия, вызванная бактериями рода *Peptostreptococcus* и семейства *Bacteroidaceae*, является редким событием и, как правило, имеет небольшое биологическое влияние на плод.

При отсутствии антибиотикотерапии у матери с хориоамнионитом ожидаемый уровень заболеваемости перинатальной септициемией составляет от 19 до 26 %. Если интенсивная терапия была назначена матери в течение трех и более часов до родов, уровень заболеваемости перинатальной септициемией заметно снижается (табл. 1.3). В случае если перинатальный сепсис возникает даже несмотря на пройденный курс лечения, это связано с наличием бактериального штамма, устойчивого к использованному типу антибиотиков.

Таблица 1.3. Влияние интранатальной антибиотикотерапии на перинатальную септицемию у пациентов с хориоамнионитом

Показатель	Интранатальная антибиотикотерапия	Без интранатальной антибиотикотерапии
Процент рожениц с перинатальной или неонатальной септициемией*	≥ 0—2,8 %	≥ 5,7—21 %

\* Collective series of Gibbs [et al.], Gilstrap [et al.], Monif [et al.] and Sperling [et al.] (total number of cases 425)



## Преждевременные роды и инфекция. Амниорексис

1.2

### ОБЩИЕ ПОЛОЖЕНИЯ И ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

В последние годы значительно изменился подход к ведению недоношенной беременности и преждевременных родов в условиях ПИОВ. Еще в 80—90 гг. XX в. была широко распространена активная тактика ведения родов при преждевременном разрыве плодных оболочек. Акушеры, опасаясь развития инфекционных осложнений у матери и плода, проводили немедленное родоразрешение (чаще родовозбуждение) вне зависимости от сроков гестации. В настоящее время рекомендуется придерживаться выжидательной тактики ведения преждевременных родов с ПИОВ, которая способствует рождению более зрелого ребенка и снижает неонатальную смертность от респираторного дистресс-синдрома (РДС). Тем не менее сторонники выжидательной тактики не отрицают, что пролонгирование беременности в условиях длительного безводного промежутка увеличивает риск инфекционно-воспалительных осложнений у матери и плода. При этом наиболее частым осложнением (30 %) является хориоамнионит. Его развитие зависит от длительности безводного промежутка и наиболее вероятно по истечении суток после излития околоплодных вод. Повышение частоты искусственной вентиляции легких (ИВЛ) до 40 % в 34–35 нед. при выжидательной тактике вместо 9 % при активной связано с развитием внутриутробной пневмонии. С целью профилактики воспалительных заболеваний матери и плода при ПИОВ эффективно проведение антибактериальной терапии до появления клинической картины с учетом чувствительности к антибиотикам. Таким образом, в большинстве случаев выжидательную тактику при малых сроках гестации (до 34 нед.) следует считать оправданной.

Частота преждевременных родов в мире в последние годы составляет 5–7 % и, несмотря на появление новых технологий, не снижается. В развитых странах частота повышается прежде всего в результате применения вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ). Преждевременная родовая деятельность и, как результат, преждевременные роды продолжают б-ыть основной нерешенной проблемой в акушерстве.

На долю недоношенных детей приходится 30 % случаев ранней неонатальной смертности, 50 % неврологических заболеваний, в том числе ДЦП, нарушений зрения (вплоть до слепоты), слуха (вплоть до глухоты), тяжелых хронических заболеваний легких. В Соединенных Штатах суммарные издержки на госпитализацию матерей в связи с преждевременной родовой деятельностью, заканчивающейся родами или нет, составили 820 млн долларов. Ежегодные расходы на лечение в результате преждевременных родов насчитывают миллиарды долларов только на неонатальную реанимацию.

Три основные причины неонатальной смертности связаны с преждевременным излитием околоплодных вод при недоношенной беременности: недоношенность, сепсис и гипоплазия легких.

На протяжении последних 10 лет наблюдается рост показателя выживаемости преждевременно рожденных младенцев. Шансы на выживание для младенцев составляют:

- рожденных на 22-й неделе: от 0 до 21 %;
- в 23 нед.: от 5 до 46 %;
- в 24 нед.: от 40 до 59 %;
- в 25 нед.: от 60 до 82 %;
- в 26 нед.: от 75 до 93 %.

Среди выживших от 20 до 25 % будут иметь как минимум одно основное заболевание. Половина всех сильно недоношенных младенцев будет иметь одно или более

скрытых неврологических расстройств, проявляющихся в школе и в подростковый период.

Проведенные исследования эффективности глюкокортикоидной терапии и антибиотикопрофилактики у пациенток с ПИОВ в сроке гестации 24–28 нед. показали отсутствие различий у новорожденных, получавших и не получавших терапию, по частоте развития РДС, внутрижелудочковых кровоизлияний, некротизирующего энтероколита, ретинопатии недоношенных, пневмонии, бронхопल्мональной дисплазии и сепсиса. Выдвинуто предположение о необходимости максимального пролонгирования латентного периода с целью получения эффекта от глюкокортикоидов.

Преждевременный разрыв плодных оболочек происходит в результате амниорексиса (спонтанного разрыва плодного пузыря) до начала родов на любом сроке гестации, что, как правило, ведет к длительному безводному периоду и развитию инфекционных осложнений. ИАИ, которая определяется как позитивная культура околоплодных вод, осложняет 36 % случаев ПИОВ при недоношенной беременности. В большинстве случаев инфекция развивается субклинически.

Смертность новорожденных с ИАИ, проявившейся сепсисом, в 4 раза выше. Риск для матери связан прежде всего с хориоамнионитом (13–60 %). Доказана связь между восходящей инфекцией из нижних отделов генитального тракта и ПИОВ. У каждой третьей пациентки с ПИОВ при недоношенной беременности имеются положительные результаты посевов культуры генитального тракта, более того, исследования доказали возможность проникновения бактерий через интактные оболочки.

Термин «амниорексис» чаще применяют при преждевременном разрыве плодных оболочек при недоношенной беременности независимо от наличия родовой деятельности.

В англоязычной литературе преждевременный разрыв плодных оболочек разделяют на два варианта:

- ранний преждевременный разрыв плодных оболочек — это амниорексис до 37-й недели беременности;
- поздний преждевременный разрыв плодных оболочек, т. е. преждевременный разрыв плодных оболочек на  $\geq 37$ -й неделе, который длится  $\geq 24$  ч и связан с повышенным риском развития ИАИ.

Амниорексис при недоношенной беременности осложняет течение одноплодной беременности в 2–4 % случаев (многоплодной — в 7–10 %) и связан с 40 % преждевременных родов и 10 % перинатальной смертности.

## КЛАССИФИКАЦИЯ

Преждевременными называют роды, наступившие в сроки беременности от 22-й до 37-й недели (154–259 дней), начиная с первого дня последней нормальной менструации при регулярном менструальном цикле, при этом масса тела плода составляет от 500 до 2500 г.

**Классификация преждевременных родов в соответствии со сроком гестации:**

- до 28-й недели (27 нед. 6 дней включительно) — очень ранние преждевременные роды, 5 % всех недоношенных детей (глубокая недоношенность), имеет место экстремально низкая масса тела (до 1000 г), выраженная незрелость легких (хотя в ряде случаев профилактика РДС эффективна). Прогноз крайне неблагоприятный. Показатели перинатальной заболеваемости и смертности крайне высокие;
- 28–30 нед. 6 дней — около 15 % всех преждевременных родов (тяжелая недоношенность), характерна очень низкая масса тела (до 1500 г), легкие плода

незрелые, с помощью кортикостероидов удается добиться их ускоренного созревания. Исход родов для плода более благоприятный;

- 31—33 нед. 6 дней — около 20 % (недоношенность средней степени);
- 34—36 нед. 6 дней — 70 % (близко к сроку). Легкие плода практически зрелые и не требуют введения средств для стимуляции созревания (сурфактанта). Инфекционная заболеваемость новорожденных, родившихся в 34—37 нед. беременности, значительно ниже, чем родившихся в более ранние сроки. Пролонгирование беременности при этом сроке не оказывает существенного влияния на показатели перинатальной смертности.

**Классификация в зависимости от клинического фенотипа.** Преждевременные роды, или роды до завершения 37-недельного гестационного срока, могут быть:

- искусственными (20—30 %) — причиной могут быть медицинские или акушерские показатели, которые увеличивают риск неблагоприятного исхода для матери или плода;
- спонтанными (70—80 %) — происходят из-за преждевременной родовой деятельности и/или амниорексиса и связанных с этим состояний, таких как истмикоцервикальная недостаточность (ИЦН) или внутриамниотическая инфекция (амнионит).

## ФАКТОРЫ РИСКА

Эпидемиологические факторы, ассоциированные с преждевременными родами, включают:

- возраст (менее 17 лет или более 35);
- низкое социально-экономическое положение;
- высокий паритет (более четырех родов);
- профессиональное напряжение;
- бытовые интоксикации (курение и употребление наркотиков и т. д.);
- вагинальное кровотечение в течение более чем одного триместра;
- аномалии матки;
- миомы матки;
- конизация шейки матки;
- искусственный и самопроизвольный аборт в анамнезе;
- многоплодная/индуцированная беременность;
- цервико-вагинальные инфекции;
- мочевые инфекции (в том числе ББУ);
- многоводие.

Наличие в анамнезе преждевременных родов является одним из значительных факторов риска для последующих родов, особенно если преждевременные роды случились во II триместре. Риск преждевременных родов в последующей беременности возрастает в 6—8 раз в зависимости от того, был ли у пациентки преждевременный разрыв плодных оболочек или нет. Многоплодная беременность также является причиной увеличения числа преждевременных родов. Женщины с многоплодной беременностью вошли в группу риска преждевременных родов, составляя 13 % всех преждевременных родов. Возможно, использование вспомогательных репродуктивных технологий увеличивает риск преждевременных родов при многоплодной беременности, хотя сведения об этом неполны. При одноплодной беременности, наступившей в результате экстракорпорального оплодотворения, риск преждевременных родов и низкого веса новорожденных увеличивается по сравнению с беременностью вследствие естественного зачатия.

**Оценка факторов риска преждевременных родов.** Большое количество исследований было проведено с целью ранней диагностики преждевременных родов и предупреждения этого диагноза у женщин из групп высокого риска.

Своевременное вмешательство поможет диагностировать преждевременные роды на самых ранних этапах, улучшить эффективность проводимой терапии (задержка родов) и повлиять на состояние новорожденных. Например, важным вмешательством является возможность провести полноценную кортикостероидную терапию, поскольку она тесно связана с уменьшением заболеваний и смертности. Токолиз позволяет выиграть время для проведения профилактики РДС у плода и перевода беременной в перинатальный центр, таким образом, косвенно способствует подготовке недоношенного плода к рождению.

*Общие противопоказания к проведению токолиза  
акушерские противопоказания:*

- хориоамнионит;
- отслойка нормально или низко расположенной плаценты (опасность развития матки Кювелера);
- состояния, когда пролонгирование беременности нецелесообразно (эклампсия, преэклампсия, тяжелая экстрагенитальная патология матери);

*противопоказания со стороны плода:*

- пороки развития, несовместимые с жизнью;
- антенатальная гибель плода.

Были созданы системы оценки степени риска преждевременных родов. Эти системы как скрининговые профили необходимы для разделения беременных из основной массы на группы высокого и низкого риска преждевременных родов с целью осуществления более тщательного контроля за группой высокого риска. В общем, эти системы во многом себя не оправдали. Поскольку примерно 50 % преждевременных родов случаются в первую беременность, только одно это ограничение систем оценки факторов риска делает их неэффективными. Низкая чувствительность систем, использованных в этих исследованиях, показывает, что 70 % женщин, которые на самом деле рожают преждевременно, не попадают ни под одну категорию. Низкие показатели правильного прогноза подразумевают, что  $\frac{3}{4}$  женщин, попавших в группу высокого риска, на самом деле рождают в срок, и их не только неправильно категоризируют, но также, возможно, сделают потенциальными участниками ненужных и дорогих программ лечения.

*Фибронектин плода* — это гликопротеин, который находится в плазме во внеклеточном матриксе. Он производится множеством клеток, включая оболочки плода, и прираивает плаценту и оболочки к децидуе. В норме он присутствует в секрете шейки матки и влагалища до 16—20 нед. гестации. Его также можно обнаружить в маточно-вагинальном секрете беременных в норме с интактными плодными оболочками; предполагается, что его появление может быть связано с родами. Многочисленные испытания показали связь присутствия фибронектина плода на 24—36-й неделе и преждевременных родов. Риск преждевременных родов невысок, когда результат анализа на фибронектин негативный. Считается, что фибронектин является маркером нарушения хориоамниона и децидуальной оболочки по причине воспаления или инфекции. Позитивный результат теста на фибронектин во II триместре ассоциируется с последующей диагностикой хориоамнионита. Проведенный метаанализ позволил заключить, что наличие фибронектина в вагинальном или маточном секрете является средним маркером риска преждевременных родов с чувствительностью 61 % и специфичностью 83 %, когда исследуемый материал появлялся менее чем на 34-й неделе

гестации. Когда связь между фибронектином, короткой шейкой матки, наличием бактериального вагиноза и традиционными факторами риска преждевременных родов была проанализирована, было обнаружено, что самыми значительными ассоциациями с риском преждевременных родов были:

- положительный тест на фибронектин;
- длина шейки матки менее 2,5 см;
- наличие преждевременных родов в анамнезе.

Оказалось, что польза теста на фибронектин заключается в его негативной прогностической значимости, что помогает снизить количество ненужных вмешательств у беременных. Женщина с отрицательным результатом теста на фибронектин имеет 95 % шансы не родить в течение последующих 14 дней. Не существует эффективного медикаментозного вмешательства для снижения риска преждевременных родов для женщины с положительным анализом на фибронектин. Антибиотикотерапия для женщин с позитивным тестом на фибронектин не может быть рекомендована, поскольку рандомизированные исследования метронидазола или эритромицина или плацебо, которые давали женщинам без симптомов, но с положительным фибронектином, не показали разницы в частоте преждевременных родов.

Трансвагинальная цервикометрия показала большую точность, чем трансабдоминальное ультразвуковое исследование. В 1996 г. Lams [et al.] впервые продемонстрировали связь между длиной шейки матки и преждевременными родами. Был представлен систематический обзор 35 исследований, использовавших длину шейки матки для прогнозирования риска преждевременных родов. Оказалось, что такой тест имеет чувствительность 68—100 % и специфичность 44—79 %. Более высокая чувствительность к тесту обнаружилась у женщин из группы высокого риска с антенатальной гибелью плода во II триместре в анамнезе. Короткая шейка (если ее длина менее 25 мм ранее 35-й недели гестации) при позитивном результате теста на фибронектин ассоциировалась с высоким риском преждевременных родов, особенно у женщин с таким диагнозом в анамнезе. Короткая шейка матки может быть единственным показателем ИАИ.

ИАИ также ассоциируется с преждевременной родовой деятельностью и ранними родами в основном среди женщин, у которых прогрессируют схватки, которые в конечном счете могут наступить даже при отсутствии клинической инфекции у матери, и диагностирована с помощью посева пробы амниотической жидкости, взятого с помощью амниоцентеза у пациенток с неповрежденными плодными оболочками и спонтанными преждевременными схватками и у пациенток с ПИОВ. Была установлена также связь повышенного уровня цитокинов амниотической жидкости, в частности интерлейкина 6, фактора некроза опухоли, интерлейкина-1 и ИАИ и преждевременными родами.

*Амниосладж* — дополнительный ультразвуковой признак, характеризующийся увеличением плотности частиц амниотической жидкости вблизи внутреннего зева цервикального канала, — независимый фактор риска преждевременных родов, ПИОВ, микробного инфицирования амниотической полости, асимптомного хориоамнионита у пациенток высокой группы риска спонтанных преждевременных родов.

## БИОХИМИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ. ИНФЕКЦИОННЫЕ МАРКЕРЫ

Считается, что провоцируют преждевременную родовую деятельность многие факторы. Возможные механизмы преждевременной родовой деятельности могут включать:

- воспалительные реакции, связанные с инфекцией, пирексией, вспышками системной красной волчанки, воспалительные процессы в кишечнике;

- ишемию или ацидоз, связанный с плацентарной недостаточностью, задержку (ограничение) роста плода (ЗРП), диабетический кетоацидоз и т. д.;
- растяжение или раздражение матки, связанное с многоплодной беременностью, многоводие, дегенеративные миомы, операции на брюшной полости, аномалии матки, истмико-цервикальную недостаточность;
- гормональные изменения, связанные со стрессом, длительным стоянием или другими условиями;
- идиопатические механизмы (могут включать национальную принадлежность, семейную предрасположенность к преждевременной родовой деятельности).

R. Romero [et al.] (1997) описали так называемый синдром преждевременной родовой деятельности, подразумевая, что преждевременная родовая деятельность — это патологическое условие, имеющее множество этиологий. Термин «родовая деятельность» означает многофакторные физиологические процессы, активирующие компоненты общего финального пути. Преждевременные роды являются результатом патологических процессов, активирующих некоторые компоненты своевременных родов. Как своевременные, так и преждевременные роды связаны с увеличением маточных сокращений. Наблюдается активизация сокращений миометрия и повышенная регуляция рецепторов окситоцина в миометрии. Шейка матки, состоящая в основном из соединительной ткани, претерпевает изменения в процессе подготовки к родовому акту как при своевременных, так и при преждевременных родах. Биохимические процессы, связанные с созреванием шейки матки, это общее падение уровня коллагена, повышение растворимости коллагена и увеличение коллагенолитической активности. Еще одной общей чертой своевременных и преждевременных родов является активация децидуальной оболочки матки и плодных оболочек, что происходит благодаря серии биохимических и анатомических процессов.

Плодные оболочки отделяются от децидуальной оболочки матки, что позволяет им разорваться и после родов отделяться плаценте. Деградация внеклеточного матрикса (фибронектина) и ферментативная активность в матриксе металлопротеиназы обусловлены активацией децидуальной и плодных оболочек. Эти изменения в организме человека, которые наблюдаются в своевременных родах, происходят постепенно, за несколько дней или недель. Когда матка и шейка матки готовы, эндокринные и паракринные элементы плодово-плацентарной единицы приводят нерегулярные маточные сокращения к регулярным схваткам. Эта смена маточных сокращений может быть координирована плодом с помощью различных механизмов. Эти механизмы включают в себя влияние плода на продукцию стероидных гормонов, механическое растяжение матки, секрецию нейрогипофизарных гормонов и стимуляцию синтеза простагландина.

Целый ряд патологических факторов связан с преждевременными родами. Считается, что как минимум 25 % преждевременных родов являются результатом ИАИ. В этой враждебной для плода среде плодово-плацентарная единица спровоцирует родовую деятельность раньше времени. Повышенный уровень продуктов липооксигеназных и циклооксигеназных путей наблюдается у многих женщин с инфекцией. У таких женщин также наблюдается увеличенная концентрация цитокинов в амниотической жидкости.

Цитокины содержатся в большинстве ядросодержащих клеток и регулируют различные физиологические функции человека. Действие цитокинов сложно: влияние на концентрацию многих протеинов плазмы, смягчение реакции иммунной системы на инфекцию, оказание влияния на метаболизм и гомеостаз. Цитокины плейотропны и избыточны; в то время как единичный цитокин может оказывать различное и мно-

жественное действие в зависимости от конкретных стимулов, времени и цели, множественные цитокины оказывают такое же действие. К тому же цитокины могут иметь синергетические и антагонистические связи с другими цитокинами. Цитокины привязываются к определенным рецепторам, провоцируя локальную или периферическую реакцию. Эти рецепторы могут быть частью клеточной цитоплазматической мембраны, а могут растворяться в плазме. Биологический эффект является результатом взаимодействия цитокинов, рецепторов цитокинов и антагонистов цитокин-рецепторов. К тому же цитокины могут взаимодействовать с гормонами и другими клеточными продуктами. По этой причине действие цитокинов зависит от локального и системного состояния человеческого организма.

Известно, что цитокины смягчают локальный и системный эффект при воспалительных реакциях независимо от возбудителя. Такие цитокины, как интерлейкины-1 $\alpha$ , 1 $\beta$ , 6, 8 и ФНО, активно изучаются при беременности. Исследователи продемонстрировали присутствие данных цитокинов у пациенток во время своевременной и преждевременной родовой деятельности, но выявили значительное увеличение их количества в присутствии ИАИ. Обнаружилось повышение уровня интерлейкина 1 $\alpha$  в амниотической жидкости женщин в преждевременных родах при наличии ИАИ. Наличие интерлейкина 1 $\alpha$  является реакцией организма на инфекцию. Это не связано с преждевременной родовой деятельностью, поскольку при отсутствии инфекции повышение уровня интерлейкина 1 $\alpha$  не наблюдается. Аналогично повышение уровня ФНО не наблюдается в амниотической жидкости женщин, не имеющих ИАИ, независимо от успеха токолиза.

Исследователи также изучили наличие интерлейкинов 6 и 8 у пациенток при преждевременных родах. Высокий уровень данных цитокинов обнаружен у женщин с ИАИ и у женщин, у которых токолиз прошел неудачно, с негативным посевом амниотической жидкости. Было сделано предположение, что интерлейкины 6 и 8 — это реакция организма на микробную инвазию полости матки. Более высокий уровень интерлейкинов 6 был обнаружен в амниотической жидкости женщин с сильным гистологическим хориоамнионитом.

Цитокины могут служить медиаторами в родах при наличии инфекции. В случаях негативного посева амниотической жидкости воспалительная реакция, о которой свидетельствует повышение уровня цитокинов, может быть вызвана внеамниотической инфекцией (децидуит), неинфекционным воспалительным процессом или ИАИ, которую невозможно обнаружить с помощью посева.

## ПРЕЖДЕВРЕМЕННЫЕ РОДЫ И ИАИ

Клинические признаки хориоамнионита не выражены и присутствуют только у 12 % пациенток с преждевременными родами и позитивным результатом посева амниотической жидкости.

ИАИ следует подозревать при лихорадке неизвестного происхождения у любой пациентки с угрозой преждевременных родов. Пациентка может находиться в преждевременных родах с ПИОВ и симптомами, указывающими на ИАИ, или в преждевременных родах с целыми плодными оболочками, не реагируя на токолиз.

Было подсчитано, что примерно 15 % пациенток при преждевременных родах с целыми плодными оболочками (без клинических признаков инфекции при осмотре) имеют позитивный посев амниотической жидкости. Такие пациентки более склонны к развитию клинического хориоамнионита, к отсутствию реакции на токолитические вещества и к неожиданному разрыву плодных оболочек, чем пациентки в преждевременных родах с негативным посевом амниотической жидкости. С другой стороны,

примерно у 49 % пациенток с ПИОВ посев амниотической жидкости будет положительным.

ИАИ может быть причиной преждевременной родовой деятельности и родов при многоплодной беременности, поскольку примерно 12 % близнецов в преждевременных родах имеют положительный посев амниотической жидкости.

Женщины с острой ИЦН во II триместре имеют высокий уровень ИАИ (50 % или более позитивного посева амниотической жидкости). Амниоцентез перед наложением серкляжа полезен при выявлении женщин с субклинической ИАИ. Послеродовые потери, связанные с инфекцией и преждевременными родами, увеличиваются при наличии серкляжа. Хориоамниотические оболочки подвергаются влиянию микрофлоры нижних отделов гениталий, что может способствовать нарастанию инфекции и развитию хориоамнионита. Остается открытым вопрос о том, является ли ИАИ причиной ИЦН или последняя возникает как следствие преждевременного раскрытия шейки матки и сглаживания.

Было продемонстрировано, что чем выше уровень ИАИ и гистологического хориоамнионита, тем ниже гестационный срок, на котором наступают преждевременные роды.

Гистологический хориоамниотит диагностируется на основе наличия инфильтрации полиморфноядерными лейкоцитами межворсинчатого пространства под хориальной пластиной, амниотическими оболочками или сосудами пуповины. Уровень гистологического хориоамнионита можно оценить на основе количества полиморфноядерных лейкоцитов, видимых под микроскопом (множественные или разбросанные), или на основе глубины, на которую полиморфноядерные лейкоциты инфильтрировали амнион и хорион (от средней до большой).

Гистологический хориоамнионит тесно связан с неонатальной заболеваемостью и смертностью. Морфологическое исследование плаценты, оболочек плода и пуповины имеет несколько недостатков; ткани доступны только после родов и могут быть использованы только для ретроспективного подтверждения диагноза. Воспалительные реакции являются общими и неспецифическими и часто случаются при отсутствии клинически соответствующих симптомов.

Преждевременные роды могут также произойти в результате гематогенного распространения бактерий или цитокинов из отдаленного экстрагенитального очага инфекции (пневмония, разрыв аппендикса с перитонитом, шигеллез, краснуха и энцефалит). Периодонтальные инфекции (острый или генерализованный периодонтит) недавно были также указаны в патогенезе преждевременных родов.

## АКУШЕРСКАЯ ТАКТИКА

Клинико-диагностический алгоритм и акушерская тактика при раннем преждевременном разрыве плодных оболочек представлены на рис. 1.3.

**А.** Вероятность развития родовой деятельности при раннем преждевременном разрыве плодных оболочек находится в прямой зависимости от гестационного срока: чем меньше срок, тем больше период до развития регулярной родовой деятельности (латентный период). В пределах первых суток после преждевременного излития вод спонтанные роды в 26 % случаев начинаются при массе плода 500—1000 г, в 51 % — при массе плода 1000—2500 г, в 81 % — при массе плода более 2500 г.

Пролонгирование беременности при сроке до 22 нед. нецелесообразно из-за неблагоприятного прогноза для плода (ниже срока жизнеспособности) и высокой частоты инфекционно-воспалительных осложнений у матери. Рекомендуется прерывание беременности.





Рис. 1.3. Алгоритм акушерской тактики при раннем преждевременном разрыве плодных оболочек

При сроке беременности 22—24 нед. прогноз также неблагоприятен. Родители должны быть осведомлены, что дети, родившиеся до 24 нед., вряд ли выживут, а те, кто выживут, вряд ли будут здоровыми.

Диагностика преждевременных родов на начальном этапе связана с определенными трудностями, так как отсутствует специфическая симптоматика. Риск преждевременных родов диагностируется при наличии маточных сокращений, когда при влагалищном исследовании зафиксированы структурные изменения в шейке матки или когда шейка раскрыта минимум на 2 см или сглажена на 80 %.

Для диагностики активных преждевременных родов важны два показателя:

- регулярные схватки (не менее 4 за 20 мин наблюдения);
- динамические изменения шейки матки (укорочение и сглаживание).

Степень раскрытия шейки матки является индикатором прогноза эффективности терапии. При раскрытии зева более 3 см (признак начала активной фазы первого периода) терапия, скорее всего, будет неэффективна. Изменения шейки матки являются более объективным показателем, чем оценка родовой деятельности. При длине шейки матки более 3 см вероятность начала родов в течение ближайшей недели составляет около 1 %.

Женщинам с жалобами на преждевременные схватки или родовую деятельность назначают мониторинг сердцебиения плода (при сроке более 32 нед.) и интенсивности маточных сокращений. Проводится исследование состояния матери в динамике, особое внимание уделяется наличию лихорадки или тахикардии. Состояние сердечной деятельности оценивается на предмет любой аномалии, препятствующей использованию токолитиков. Проводится пальпация дна матки, чтобы выявить ее повышенную чувствительность, которая указывает на хориоамнионит. Беременную также обследуют на наличие пиелонефрита и цистита, оба диагноза ассоциируются с преждевременными родами. Любые внутренние исследования ограничиваются (!).

**Б.** Ранний преждевременный разрыв плодных оболочек — это в большей степени клинический диагноз. Во многих случаях диагноз очевиден в связи с жидкими прозрачными выделениями из влагалища.

При подозрении на ПИОВ желательно избегать влагалищного исследования, кроме случаев, когда есть признаки активной родовой деятельности, так как оно значительно увеличивает риск распространения инфекции и вряд ли определит тактику дальнейшего ведения беременности и родов.

Если разрыв оболочек произошел достаточно давно, диагностика может быть затруднена. Возможно проведение следующих диагностических тестов после тщательного сбора анамнеза:

- предложить пациентке чистую прокладку и оценить характер и количество выделений через 1 ч;
- осмотр на гинекологическом кресле стерильными зеркалами — жидкость, вытекающая из цервикального канала или находящаяся в заднем своде, подтверждает диагноз;
- УЗИ — олигогидрамнион в сочетании с указанием на истечение жидкости из влагалища подтверждает диагноз ПИОВ (дополнительно проводят УЗИ почек плода);
- клинико-лабораторные методы неинвазивной диагностики ПИОВ — их диагностическая точность указана в табл. 1.4:
  - провести «цитологический тест» (симптом «папоротника») — частота ложноотрицательных ответов более 20 %;
  - при микроскопии определение наличия чешуек кожи плода;

- использовать одноразовые тест-системы для обнаружения околоплодных вод во влагалищном отделяемом (околоплодная жидкость имеет щелочной pH и окрашивает желтую нитразиновую бумажку в синий цвет);
- тест Amnisure® определения плацентарного  $\alpha$ -микроглобулина (PAMG-1).

Таблица 1.4. Точность методов неинвазивной диагностики разрыва плодных оболочек

Тест	Чувствительность (%)	Специфичность (%)
Нитразин (pH)	90—97	16—70
Арборизация	51—98	70—88
IGFBP-1	74—97	74—98
PAMG-1	98—99	90—100

Данные об уменьшении объема околоплодной жидкости при использовании приемов Леопольда — Левицкого могут также натолкнуть на мысль о диагнозе.

**В.** Дифференциальная диагностика амниорексиса включает:

- недержание мочи;
- чрезмерные влагалищные выделения;
- отхождение шеечной «пробки».

При угрожающих преждевременных родах, основным симптомом которых являются боли внизу живота и в пояснице, дифференциальная диагностика проводится с патологией органов брюшной полости, в первую очередь с патологией кишечника — спастическим колитом, острым аппендицитом, заболеваниями почек и мочевыводящих путей — пиелонефритом, мочекаменной болезнью, циститом. При возникновении болей в области матки необходимо исключить некроз миоматозного узла, несостоятельность рубца на матке, преждевременную отслойку нормально расположенной плаценты.

**А.** Тактика при амниорексисе предполагает взвешивание риска недоношенности и риска выжидательного ведения. Выбор тактики ведения при ПИОВ и недоношенной беременности должен быть оформлен в виде информированного согласия пациентки.

Одна из основных задач при поступлении пациентки с подозрением на отхождение вод — как можно более точно определить срок беременности, так как от этого зависит выбор тактики.

Акушерская тактика (в зависимости от срока беременности):

- до 22 нед. пролонгирование беременности нецелесообразно;
- 22—33<sup>6/7</sup> — выжидательная тактика;
- 34—36<sup>6/7</sup> — длительная тактика (до 24 ч);
- $\geq 37$  — выжидательно-активная тактика (пролонгирование беременности нецелесообразно).

При сроке до 34 нед. при отсутствии противопоказаний показана выжидательная тактика.

Противопоказания для выбора выжидательной тактики:

- внутриамниотическая инфекция (хориамнионит);
- активная родовая деятельность;

- осложнения беременности, требующие срочного родоразрешения:
  - преэклампсия/эклампсия;
  - отслойка плаценты;
  - кровотечение при предлежании плаценты;
  - декомпенсированные состояния матери;
  - декомпенсированные состояния плода (патологический тип КТГ, ангидрамнион, мекониальное окрашивание вод).

При наличии у пациентки тазового предлежания плода или рубца на матке вопрос о дальнейшей тактике ведения беременности решается индивидуально.

Благоприятный внутриутробный возраст (обычно  $\geq 36$  нед.) может считаться относительным противопоказанием к выжидательному ведению, потому что пролонгирование беременности не пойдет на пользу плоду. При более ранних сроках беременности нужно действовать в зависимости от состояния плода.

Пролонгирование беременности позволяет провести терапевтические и организационные мероприятия, чтобы обеспечить оптимальное состояние плода. При ПИОВ и угрозе преждевременных родов до 34 нед. беременности необходимо с помощью медикаментозных средств отсрочить родовую деятельность настолько это возможно, чтобы успеть доставить женщину в перинатальный центр до родов. Тем самым у недоношенных детей значительно улучшаются шансы на выживание. В качестве недостатка такого подхода нужно учитывать риск инфекции для ребенка и матери.

#### *Лабораторные исследования:*

- анализ крови на количество лейкоцитов перед назначением кортикостероидов (преждевременные роды ассоциируются с лейкоцитозом от 15 до 17 тыс.; однако количество  $> 18 \cdot 10^9/\text{л}$  может указывать на наличие ИАИ);
- анализ мочи для микроскопического исследования;
- при первом осмотре в зеркалах необходимо взять посев отделяемого из цервикального канала на микробиологическое исследование + чувствительность к антибиотикам (в первую очередь на  $\beta$ -гемолитический стрептококк группы В + ректальный образец);
- влажный мазок для анализа на наличие БВ, гонореи, хламидий и трихомоноза.

Наличие двух и более клинических признаков расценивается как проявление инфекционного процесса:

- тахикардия плода ( $> 160$  уд./мин);
- тахикардия матери ( $> 100$  уд./мин);
- гипертермия матери (температура в аксиллярной впадине  $> 37,8$  °С при двукратном измерении с интервалом в 3 ч);
- гнойные выделения из влагалища и/или воды с ихорозным запахом;
- лейкоцитоз ( $> 18 \cdot 10^9/\text{л}$ );
- повышение уровня СРБ  $> 5$  мг/л.

При отсутствии признаков инфекции и компенсированного состояния плода и матери проводится выжидательная тактика — ожидание спонтанных родов. Возможно пролонгирование беременности и до доношенного срока. При продолжающемся подтекании вод, но сохранении постоянного уровня амниотического индекса  $> 3$  см, при удовлетворительном состоянии плода и матери, отсутствии воспалительного процесса и активации родовой деятельности можно пролонгировать беременность на 1—3 нед. (реже на больший срок).

Согласно западным источникам, основным показанием для проведения амниоцентеза во II и III триместрах беременности является определение «зрелости» легких

плода в различных акушерских ситуациях, например при преждевременных родах, амниорексисе, в ведении преэклампсии, при подозрении на ЗРП, изоиммунизации, диабете у беременных. Использование амниоцентеза при преждевременных родах является спорным. Амниоцентез можно проводить для выявления ИАИ при наличии лихорадки у матери без явного локализованного источника или при отсутствии лихорадки у женщин, не реагирующих на первую линию токолитической терапии.

Трансабдоминальный амниоцентез выполняется стерильными инструментами под контролем эхографии. Амниотическую жидкость сразу транспортируют в микробиологическую лабораторию для посева и анализа по Граму (аэробные и анаэробные организмы, *U. urealyticum* и *M. hominis*) и в клиническую лабораторию для определения количества лейкоцитов, уровня глюкозы и лактатдегидрогеназы, а также уровня интерлейкина-6.

Стандартом для диагностирования ИАИ (субклинический хориоамнионит) является наличие микроорганизмов в амниотической жидкости. Диагностика ИАИ осуществляется на основе посева амниотической жидкости, но результаты посева могут быть доступны для клинического использования только через несколько дней.

Экспресс-анализы амниотической жидкости включают:

- анализ по Граму (наличие бактерий);
- концентрация глюкозы ( $< 15$  мг/дл);
- анализ на количество лейкоцитов ( $\geq 50$  клеток/ $\mu$ л);
- ЛДГ ( $\geq 400$  ед./л);
- интерлейкин-6 ( $\geq 11,3$  нг/мл).

Когда результаты теста указывают на наличие ИАИ, план родоразрешения следует тщательно продумать и использовать антибиотики широкого спектра действия во время и после родов. При гестационном сроке менее 28 нед. с диагностированной ИАИ успешно проводится антибиотикотерапия без родоразрешения. Такая методика является экспериментальной, пациентка должна быть проконсультирована соответствующим образом, перед тем как согласиться принять данный план лечения.

Экспресс-тесты, использующиеся для диагностики ИАИ, далеки от идеала. Анализ по Граму имеет высокую чувствительность (до 80 %) и низкий уровень ошибочности в определении ИАИ аэробными и анаэробными организмами. Однако его чувствительность значительно снижается в случаях микоплазменной инфекции, поскольку анализ по Граму их не определяет. Многие организмы используют глюкозу в качестве субстрата, поэтому при наличии инфекции концентрация глюкозы в амниотической жидкости часто низкая. Однако чувствительность этого теста может быть низкой (60—70 %), поскольку метаболизм глюкозы может напрямую зависеть от вида микроорганизмов. ИАИ при преждевременных родах дает значительное увеличение концентрации лактатдегидрогеназа (ЛДГ) в амниотической жидкости. При наличии инфекции повышение уровня ЛДГ в амниотической жидкости является результатом увеличенной активности лейкоцитов. Неинфекционные причины преждевременных родов могут включать незначительную отслойку плаценты или дегенеративную лейомиому. Микроотслойка плаценты высвобождает эритроциты, богатые на ЛДГ цитоплазмы, которые после лизиса повышают концентрацию ЛДГ в амниотической жидкости. Гладкая мускулатура, у которой также наблюдается высокий уровень ЛДГ цитоплазмы, увеличивает уровень ЛДГ в амниотической жидкости при некротической дегенерации миоматозного узла. Неинфекционными источниками повышенного уровня ЛДГ можно объяснить низкую чувствительность (69 %) этого амниотического маркера в диагностике преждевременных родов. Измерение цитокина интерлейкина 6, медиатора реакции организма на инфекцию и воспале-

ние, имеет чувствительность 66—100 % при определении положительного результата посева амниотической жидкости.

Только тогда, когда диагностирован высокий риск преждевременных родов, принимается решение относительно использования токолитической терапии. По данным современных исследований, токолиз не влияет на частоту преждевременных родов и перинатальную смертность, но дает время на проведение профилактики РДС у плода и перевода беременной в перинатальный центр. Токолиз показан на период не более 48 ч для перевода в перинатальный центр и проведения курса кортикостероидов. Оттого что токолитическая терапия может повлечь за собой неблагоприятные для матери и плода последствия, использование токолитиков должно быть ограничено и применяться только у женщин с высоким риском спонтанных родов. Если у пациентки с преждевременными родами диагностирован клинический хориоамнионит, токолитические вещества назначать не следует. Если пациентка уже получает токолитические вещества, лечение следует прекратить, если есть признаки ИАИ на основе исследования амниотической жидкости (в случае субклинической внутриамниотической инфекции).

#### *Принципы токолиза:*

- применяется после 26 нед. беременности;
- токолитические препараты назначают в режиме монотерапии;
- комбинация препаратов используется в исключительных случаях, так как увеличивается риск побочных эффектов;
- внутривенный токолиз проводят в положении женщины на левом боку под контролем КТГ.

Хориоамнионит — показание к быстрому родоразрешению и не является противопоказанием к оперативному родоразрешению по обычной методике. При отсутствии активной родовой деятельности и шансов быстрого рождения ребенка метод выбора — кесарево сечение.

Ни контроль биофизического профиля, ни контроль сердцебиения плода по данным КТГ не имеет значения в диагностике ИАИ, даже если обследование пациенток с ПИОВ показывает, что сокращение дыхательных движений плода и общих движений тела плода ассоциируется с инфекцией и риском преждевременных родов. Аналогично, хотя олигогидрамнион у пациенток с ПИОВ ассоциируется с высокой вероятностью ИАИ, исследование амниотической жидкости не дает точной диагностики внутриматочной инфекции. К тому же ИАИ не ассоциируется с вазоконстрикцией в маточно-плацентарном кровотоке. По этой причине доплерография не дает клинически точного разделения между инфицированными и неинфицированными пациентками.

При ПИОВ на сроке гестации 22—24 нед. собирается перинатальный консилиум и ситуация обсуждается с родителями. В каждом конкретном случае тактика ведения выбирается индивидуально для каждой пациентки.

**4** На данный момент проведено множество исследований, подтверждающих способность антенатально введенных кортикостероидов (курсовая доза 24 мг) понижать частоту возникновения синдрома дыхательных расстройств, внутрижелудочкового кровотечения и некротического энтероколита при применении в случаях беременности с риском преждевременных родов до 34 нед. при целых оболочках.

После 34 нед. антенатальное введение кортикостероидов не дает обоснованных преимуществ. Кохрановский обзор показал, что повторные дозы профилактики стероидами полезны, так как снижают частоту РДС и серьезных осложнений при незначительном уменьшении размеров плода при рождении. Возможность повторного (спасательного) курса обязательна, если первый курс был проведен до 30 нед.

Независимо от того, принято решение о родоразрешении или о выжидательной тактике, при сроке беременности 24—33<sup>6/7</sup> нед. необходимо сразу начать профилактику респираторного дистресс-синдрома плода (!).

Варианты введения кортикостероидов:

- дексаметазон 8 мг — 3 раза внутримышечно с интервалом 8 ч;
- дексаметазон 6 мг — 4 раза внутримышечно с интервалом 12 ч;
- дексаметазон 12 мг — 2 раза внутримышечно с интервалом 24 ч;
- бетаметазон 12 мг — 2 раза внутримышечно с интервалом 24 ч;
- дексаметазон (таблетки) — 1-й день — 2 мг × 4 раза, 2-й день — 2 мг × 3 раза, 3-й день — 2 мг × 2 раза.

Эффективность препаратов одинакова. Данные о преимуществах и недостатках каждого из препаратов в сравнении друг с другом противоречивы и нуждаются в дальнейшем уточнении.

Оптимальная длительность воздействия глюкокортикоидов — 48 ч. Их профилактическое действие продолжается 7 дней. При сроке беременности менее 34 нед. для беременных, у которых сохраняется риск преждевременных родов, через 7 и более дней после начального курса профилактики РДС предусмотрен повторный курс (ACOG, 2012).

Профилактика РДС плода при сроке гестации менее 24 нед., как правило, не проводится.

**Е.** Препараты интранатальной (не антенатальной) химиопрофилактики β-гемолитического стрептококка группы В для предупреждения вертикальной трансмиссии и раннего неонатального сепсиса назначают всем женщинам сразу при преждевременных схватках, если на протяжении предыдущих 5 нед. не были обнаружены перинеальные культуры, отрицательные к β-гемолитическому стрептококку группы В. Оптимальная терапия — внутривенное введение β-лактамов (пенициллин).

Сохраняется чувствительность СГВ к пенициллину, ампициллину, первому поколению цефалоспоринов. Однако выявлены культуры СГВ, для которых требуется более высокая минимальная ингибирующая концентрация пенициллина или ампициллина: 14 изолятов в 1995—2005 гг. в Японии, вызвавших неинвазивные формы заболеваний среди взрослого населения; 11 изолятов в 1999—2005 гг. в США, вызвавших инвазивные формы заболеваний у разных групп населения, — у части бактерий зафиксировано наличие пенициллин-связывающего протеина. Количество изолятов СГВ, устойчивых *in vitro* к клиндамицину и эритромицину, возросло за последние 20 лет: согласно сообщениям 2006—2009 гг., в США устойчивость СГВ к эритромицину составляет 25—32 %, к клиндамицину — 13—20 %; зачастую (но не всегда) устойчивость к эритромицину ассоциирована с устойчивостью к клиндамицину.

**Ж.** Латентным периодом называют период между разрывом плодных оболочек и началом регулярных схваток. В общем, в 50 % случаев беременности, осложненных амниорексисом, схватки начинаются через 24—48 ч и в 70—90 % случаев — на протяжении 7 дней. На длительность латентной фазы влияет ряд факторов, в том числе:

- внутриутробный возраст;
- олигогидрамнион (тяжелый олигогидрамнион связан с более коротким латентным периодом);
- многоплодная беременность (у близнецов латентный период короче, чем у одного плода);
- активность хориоамнионита;
- длина цервикального канала менее 20 мм (при трансвагинальном УЗИ ассоциирована с меньшей длительностью латентного промежутка) (Т-образная форма внутреннего зева шейки матки указывает на длительный латентный период).

В странах с высоким доходом эмпирическая антибактериальная терапия доказала свою эффективность в увеличении латентного периода, снижении материнских и неонатальных инфекционных рисков. С целью возможного пролонгирования латентного промежутка после ПИОВ используют не только антибиотикопрофилактику, но и токолитическую терапию.

Ни одно исследование не показало, что применение одних токолитиков позволяет улучшить перинатальные исходы. В большинстве случаев период применения токолитиков у пациенток с ПИОВ при недоношенной беременности должен быть ограничен 48 ч, что позволяет провести короткостероидную и антибактериальную терапию.

Использование  $\beta_2$ -миметиков или комбинации токолитиков для купирования преждевременных родов ассоциировано с высоким риском серьезных нежелательных реакций: при применении  $\beta_2$ -миметиков их частота составляет 1,7 %, комбинированной терапии — 1,6—2,5 %, нифедипина — 0,9 %. Полученные данные подтверждают заключения предшествующих исследований о том, что эффективность  $\beta_2$ -миметиков в предупреждении преждевременных родов не выше, чем у атосибана, нифедипина, ингибиторов циклооксигеназы. Индометацин и атосибан — препараты, использование которых не ассоциировано с высокими рисками нежелательных реакций. Требуют исследования сравнение эффективности нифедипина и атосибана, а также эффективности использования различных доз и режимов нифедипина.

При сроке гестации до 34 нед. и риске рождения ребенка массой менее 2200 г показан перевод беременной в стационар 3-го уровня; в сроке 34—36 нед. при массе от 2200 до 2500 г возможно родоразрешение на 2-м уровне.

План ведения беременности при выборе выжидательной тактики в сроке гестации 24—33<sup>6/7</sup> нед.:

- перевод в родовое отделение — наблюдение за беременной осуществляется в палате, оборудованной бактерицидными лампами и обрабатываемой по принципу текущей уборки трижды в сутки;
- смена подкладных каждые 3 ч, смена белья ежедневно;
- термометрия (через каждые 3—4 ч);
- клинический анализ крови 1 раз в 2—3 дня;
- динамика уровня СРБ 1 раз в 3 дня;
- КТГ ежедневно дважды в сутки (при сроке более 32 нед.);
- вечером осмотр дежурного врача;
- УЗ-доплерометрия через день, амниотический индекс ежедневно, УЗИ 1 раз в 7 дней;
- токолиз (только при наличии маточных сокращений проводится в течение 2—3 сут., что позволяет провести полноценную профилактику РДС плода).

При появлении признаков инфекции и/или признаков дистресса плода показано родоразрешение.

При ПИОВ в сроке более 34 нед. допустима та же тактика ведения, что и при доношенной беременности, что связано с отсутствием указаний на то, что применение антибиотиков, кортикостероидов или токолитиков улучшает перинатальные исходы у этих пациенток. При отсутствии признаков амнионита и показаний для экстренного родоразрешения в сроке беременности 34—36<sup>6/7</sup> нед. проводится выжидательная тактика в условиях родового отделения в течение 24 ч (по желанию женщины).

План ведения беременности при выборе выжидательной тактики в сроке гестации 34—36<sup>6/7</sup> нед.:

- без акушерских показаний повторное внутреннее исследование не проводится;
- длительная (более 12—24 ч) выжидательная тактика не показана;



- при развитии спонтанной родовой деятельности токолиз и профилактика РДС нецелесообразны;
- антибиотикопрофилактика (см. ниже).

Показания для экстренного срочного родоразрешения в любом сроке гестации:

- стандартные акушерские показания;
- дополнительно:
  - преэклампсия (особенно не поддающаяся медикаментозной коррекции);
  - меконий в околоплодных водах;
  - признаки дистресса плода;
  - ЗРП (< 10 % для данного срока беременности с нарушением гемодинамики в маточно-плодово-плацентарном кровотоке 2-й степени и выше);
  - признаки хориоамнионита;
  - лейкоцитоз ( $> 18 \cdot 10^9/\text{л}$ ).

При сроке беременности 34—36<sup>6/7</sup> нед. длительная (> 12—24 ч) выжидательная тактика не показана, так как повышает риск хориоамнионита и компрессии пуповины без улучшения исходов у плода. При необходимости (транспортировка в стационар третьего уровня) проводится токолиз  $\beta$ -адреномиметиками. Профилактика РДС плода в данные сроки беременности не показана. При отсутствии спонтанного развития родовой деятельности в течение 24 ч (в зависимости от времени суток) целесообразно рассмотреть вопрос об активной тактике (интенсивная подготовка шейки матки и родовозбуждение или кесарево сечение).

**3** Доказано, что профилактическое назначение антибиотиков широкого спектра продлевает латентный период при амниорексисе. На данный момент нет достаточных сведений для рекомендации оптимального препарата. Самая распространенная терапия — ампициллин 0,5 г или эритромицин 0,5 г каждые 6 ч. Значительно реже используются цефалоспорины I, II поколений (Приказ Минздрава № 572).

В отличие от собственно преждевременных родов, при которых антибиотики неэффективны для пролонгирования беременности, при преждевременных родах с ПИОВ антибактериальная терапия позволяет пролонгировать латентный период.

Протокол антибиотикотерапии при ПИОВ и недоношенной беременности (CDC, 2013):

- после подтверждения диагноза ПИОВ при недоношенной беременности назначается следующая терапия: ампициллин 2 г в/в каждые 6 ч + эритромицин 250 мг в/в каждые 6 ч;
- если через 48 ч после начала терапии пациентка не родоразрешена, следует перейти на следующий режим приема антибиотиков: амоксициллин 250 мг внутрь каждые 8 ч + эритромицин 333 мг внутрь каждые 8 ч;
- в отсутствие родов прием этих антибиотиков должен продолжаться в течение 7 дней.

**4** При раннем преждевременном разрыве плодных оболочек плод находится под угрозой инфекции, компрессии пуповины, отслойки плаценты и плацентарной недостаточности. В то время как все признают необходимость наблюдения за плодом, тип и частота такого наблюдения остаются спорными. Среди вариантов — ежедневное нестрессовое тестирование и/или ведение биофизического профиля. Такие осложнения, как отслойка плаценты, травма пуповины и внутриамниотическая инфекция, невозможно спрогнозировать или точно выявить с помощью этих антенатальных методов обследования плода.

УЗИ после ПИОВ может быть полезно не только для комплексной оценки состояния фетоплацентарного комплекса, но и для прогнозирования длительности латент-

ного промежутка неонатальных исходов. Например, в прогнозировании риска развития легочной гипоплазии у недоношенных новорожденных могут быть использованы измерение скорости кровотока в периферических легочных артериях и подсчет пульсового индекса у плодов при ПИОВ в сроке до 24 нед. при рождении в гестационном сроке более 26 нед. Сделаны попытки поиска ассоциативной связи характеристик кровотока маточных артерий, определяемых в различные сроки гестации, и риска преждевременных родов, однако выводы данных исследований неоднозначны.

**К** Несмотря на спорность, последние данные предполагают, что новорожденные с очень низким весом ( $< 1500$  г), матерям которых давали сульфат магния внутривенно за 12—24 ч до родов, возможно, частично защищены от неврологических травм, в том числе церебрального паралича.

## ТЕРАПИЯ

Когда начинается преждевременная родовая деятельность, осуществляется ряд мероприятий, направленных на сохранение беременности. Сначала назначают постельный режим и обильное питье, чтобы улучшить циркуляцию и бороться с обезвоживанием.

Традиционно предотвращение преждевременных родов основывалось на использовании токолитических препаратов. Однако эти средства давали незначительную эффективность, поскольку их назначение не основано на патофизиологии преждевременных родов. Считается, что токолитики останавливают схватки, но не влияют на причины, их вызывающие. Отсюда неудивительно, что количество преждевременных родов в мире не уменьшалось даже при распространенном использовании новейших токолитических средств.

Отдельного упоминания заслуживают возможные манипуляции с фетальными оболочками после ПИОВ. Фетальные оболочки не имеют иннервации, плохо васкуляризованы, поэтому описанное для других тканей формирование рубца с последующей регенерацией тканей в ответ на повреждение не характерно для фетальных мембран. Однако существующие данные подтверждают возможность самостоятельного закрытия отверстия в фетальных мембранах через несколько недель после амниорексиса, осложнившего амниоцентез; в дальнейшем у таких пациенток течение беременности не было осложнено, родоразрешались они самостоятельно в сроке доношенной беременности. Эти данные дают возможность предполагать существование определенного резерва репарации у фетальных мембран. *In vitro* клеточный монослой (клетки линии FL [ATCC, CCL-62]) обладал способностью к репарации центрального микрохирургического дефекта, причем 70—80 % дефекта было восстановлено в течение 24 ч. Повышение содержания в культурах эпидермального фактора роста и инсулиноподобного фактора роста I стимулировало репаративные возможности клеток (клетки линии WISH [ATCC, CCL-25]). Репаративная способность амниоцитов, полученных из свежих фетальных мембран, зависела от срока гестации (чем меньше был срок гестации, тем быстрее происходила репарация центрального дефекта культуры), подобные свойства описаны и у мезенхимальных клеток амниона.

Немногочисленны и противоречивы данные об использовании различных методов для герметизации амниотической полости после ятрогенного или спонтанного амниорексиса при недоношенной беременности: *amniopatch* — амниопатча, интраамниотического введения раствора фибриногена, *fibrin glue* — интрацервикального введения фибринового клея, *amniograft* — эндоскопического наложения коллагеновой заплатки на область разрыва оболочек.

*Tisseel (Baxter Co, Lessen, Belgium)* — препарат, содержащий тромбин, фибриноген, апротинин, кальций, криопреципитат, обладает большей способностью к восста-

новлению целостности фетальных мембран, нежели тромбоциты. Лазерная сварка (Nd:YAG) для восстановления разрывов фетальных мембран *in vitro* из-за высокого риска повреждающего воздействия энергии лазера вряд ли может быть применена. На моделях *in vitro* опробованы методики наложения швов проленовой нитью на фетальные мембраны, аппликации синтетического полимера *Synthaseal (Promethean Surgical Devices, Mendon, MA)*. Перечисленные методики могут быть использованы для закрытия небольшого отверстия после амниоцентеза (что актуально, так как частота амниорексиса после фетоскопии — 5—30 %), но не для восстановления целостности фетальных мембран при спонтанном их разрыве: дефект в такой ситуации более обширен, расположен в области внутреннего зева цервикального канала.

Апликация аутологичного тромбоконцентрата (криопреципитат содержит фибриноген, фибронектин, факторы роста PDGF, TGF- $\beta$ , фактор фон Виллебранда, факторы VIII и XIII) *amniopatch* способна восстановить амниотический пузырь в случае его ятрогенного повреждения (амниоцентез): проведены пять процедур, в четырех случаях *amniopatch* позволила пролонгировать беременность до сроков жизнеспособного плода.

Конкретные улучшения, которых можно добиться, отсрочив преждевременные роды, это улучшение состояния плода путем назначения кортикостероидной терапии, перевод матери в высокоспециализированное медицинское учреждение и шанс сработать другим медикаментозным средствам (т. е. антибиотикам, если подозревается хориоамнионит).

Отмечено растущее количество фактов связи таких осложнений беременности, как ИАИ, ЗРП и отслойка плаценты, с преждевременными родами. Инфекция плода определяется как этиологический фактор церебрального паралича. Таким образом, в ряде случаев успешный токолиз может усугублять плацентарную недостаточность, замедление роста плода и антенатальную заболеваемость.

Как только были накоплены материалы, указывающие на то, что инфицирование и воспаление могут вызывать от 20 до 40 % преждевременных родов, использование антибиотиков стало широко рассматриваться в качестве этиопатогенетического способа предотвращения преждевременных родов.

В этой главе будут рассмотрены случаи назначения антибиотиков для предотвращения преждевременных родов в трех клинических ситуациях:

- во время наблюдения за беременностью;
- во время преждевременных родов при неповрежденных оболочках;
- после ПИОВ.

**Антенатальная антимикробная терапия.** Во время наблюдения за беременностью обследование на наличие определенных инфекций и их лечение может быть оправданным для предотвращения преждевременных родов.

**ИППП.** Скрытые инфекции подлежат лечению антибиотиками, чтобы уменьшить их влияние как источника высвобождения цитокинов. Инфекции нижних гениталий также ассоциируются с преждевременными родами. Считается, что колонизация нижних половых путей может служить маркером инфекции верхних половых путей или может привести к прямой миграции микроорганизмов в децидуальную ткань оболочек плода и амниотическую жидкость.

В соответствии со стандартными рекомендациями по ведению беременности при выявлении таких патогенов, как *Neisseria gonorrhoeae* (возможные схемы лечения: цефтриаксон 125 мг или цефиксим 400 мг однократное в/м введение) и *Chlamydia trachomatis* (возможные схемы лечения: азитромицин 1 г однократно *per os* или эритромицин 500 мг 4 раза в день *per os* в течение 7—10 дней), необходимо провести

лечение, чтобы предотвратить их распространение на новорожденного или на сексуальных партнеров. Вследствие некоторых нерандомизированных исследований было высказано предположение, что данная практика может давать дополнительные преимущества для уменьшения риска преждевременных родов и улучшения исходов беременности.

**Бактериурия.** Один из метаанализов выявил, что бактериурия напрямую связана не только с развитием пиелонефрита, но и с преждевременными родами (в частности, бессимптомная СГВ-бактериурия). Поскольку попытки лечения пациенток с СГВ-бактериурией привели к уменьшению количества преждевременных родов, рекомендуется начинать лечение этой инфекции сразу после постановки диагноза. Выбор препарата зависит от результатов посева (чувствительности к антибиотикам). Возможная схема лечения: ампициллин 500 мг 4 раза в день *per os* в течение 3 дней.

**Колонизация СГВ.** Следует отметить, что не была установлена значительная связь между колонизацией СГВ материнских половых путей и неблагоприятным исходом беременности. Согласно научному исследованию «Влагалищные инфекции и преждевременные роды (VIP)» колонизация СГВ высокого уровня была связана с ростом количества случаев рождения недоношенных детей с дефицитом веса. Одновременная рандомизированная проверка зараженных женщин, с другой стороны, не показала уменьшения количества случаев рождения недоношенных детей с дефицитом веса. По причине этих противоречивых сведений лечение колонизации материнских половых путей в настоящее время не рекомендуется в антенатальный период.

Около 15—30 % всех беременных женщин на данный момент — кандидаты на назначение интранатальной профилактики для предотвращения неонатального СГВ сепсиса. Следовательно, если эти рекомендации будут применены, большому проценту беременных женщин, скорее всего, будет назначена интранатальная антибиотикотерапия. На сегодняшний день большинство неблагоприятных эффектов, связанных с подобным лечением, проявлялись мало. Несмотря на это, необходимо поддерживать тщательное наблюдение, чтобы следить за появлением антибиотикоустойчивых бактерий и серьезных заболеваний, вызванных этими бактериями.

**Сифилис. Схемы лечения:**

- первичный: бензилпенициллина натриевая соль кристаллическая 1 млн ед внутримышечно каждые 4 ч (6 раз в сутки) ежедневно в течение 20 дней;
- вторичный и ранний латентный: бензилпенициллина натриевая соль кристаллическая 1 млн ед внутримышечно каждые 4 ч (6 раз в сутки) ежедневно в течение 28 дней.

**Колонизация микоплазмой.** Многим исследованиям не удалось установить взаимосвязь между колонизацией половых путей микоплазмой и неблагоприятным исходом беременности. В исследовании VIP, в котором были задействованы около 5000 пациенток, не было установлено никакой связи между колонизацией материнских половых путей *Ureaplasma urealyticum* и каким-либо неблагоприятным исходом беременности. В ходе одновременного многоцентрового испытания (более 900 пациентов) использование эритромицина для лечения больных с *U. urealyticum* не оказало никакого влияния на неблагоприятные исходы беременности. Следовательно, обследование или лечение заражения *U. urealyticum* для предотвращения преждевременных родов не рекомендуется.

**Бактериальный вагиноз.** Определяемый с помощью клинических или клинико-лабораторных критериев БВ стабильно считался связанным с преждевременными родами или с рождением плода с дефицитом веса во многих исследованиях с привлечением разных видов населения. В дополнение в ходе двух недавних рандомизирован-

ных клинических проверок и исторической контролируемой проверки был установлен благоприятный эффект при предродовом лечении женщин с БВ, у которых был риск преждевременных родов (т. е. пациентки, перенесшие преждевременные роды ранее или под влиянием определенных демографических факторов). Профилактическая служба США сделала заключение, что результатов исследования недостаточно для рекомендаций за или против регулярного скрининга беременных женщин из группы риска на наличие БВ. Также отсутствуют опубликованные результаты исследований, подтверждающие эффективность лечения БВ у женщин с низкими рисками.

Есть данные о том, что лечение БВ, проведенное на сроке беременности менее 20 нед., может снизить риск преждевременных родов. Возможные схемы лечения: метронидазол 500 мг 2 раза в день *per os* в течение 7 дней или препараты клиндамицина 300 мг 2 раза в день *per os* 7 дней. В I триместре стоит воздержаться от лечения, так как метронидазол и клиндамицин противопоказаны при этом сроке беременности.

**Заражение *Trichomonas vaginalis*.** Исследования показывают, что трихомоназ увеличивает риск преждевременных родов. Таким образом, следует обследовать и лечить от инфицирования *T. vaginalis* пациенток с высоким уровнем риска преждевременных родов. Эта рекомендация основана на значительной взаимосвязи между *T. vaginalis* и неблагоприятным исходом родов, освещенной некоторыми исследованиями, и безопасностью лечения после I триместра. Отсутствуют опубликованные результаты рандомизированных исследований по вопросу лечения *T. vaginalis* для предотвращения преждевременных родов. Два недавних испытания выявили повышенный риск преждевременных родов в группе проходящих лечение. Пациентки с выраженной симптоматикой должны проходить лечение от трихомоназа, но бессимптомным пациенткам не стоит делать анализ на выявление трихомоназа для снижения риска преждевременных родов.

**Антимикробная профилактика во время преждевременных родов при неповрежденных оболочках.** Женщинам, у которых преждевременные роды начинаются при неповрежденных оболочках плода, следует проводить антибиотикопрофилактику для предотвращения неонатального СГВ-сепсиса. Также использование антибиотиков исследуется на предмет увеличения продолжительности беременности.

Первую дозу антибактериального препарата следует вводить как минимум за 4 ч до рождения ребенка.

Рекомендуемые схемы применения:

- ампициллин — начальная доза 2 г внутривенно сразу после диагностики преждевременных родов, затем по 1 г каждые 4 ч до родоразрешения;
- цефалоспорины 1-го поколения — начальная доза 1 г внутривенно, затем каждые 6 ч до родоразрешения;
- при положительном результате посева на СГВ начальная доза 3 г пенициллина внутривенно, затем по 1,5 г каждые 4 ч до родоразрешения.

Большинство исследований такого лечения были небольшими или обладали ограниченной статистической значимостью. После метаанализа семи клинических исследований, проведенных с участием 795 женщин, было сделано заключение, что лечение антибиотиками не способствовало увеличению продолжительности беременности. Однако также вероятно то, что, когда пациентка находилась в процессе преждевременных родов, воспаление зашло так далеко, что антибиотики были бессильны. Только два из семи исследований показали значительную задержку родовой деятельности. Более того, антибиотики не уменьшили в значительной степени уровень заболеваний хориоамнионитом, эндометритом, материнского инфицирования, смертности новорожденных, неонатального сепсиса, неонатальной пневмонии или некротического энтероколита.

Таким образом, рутинное (!) использование антибиотиков для увеличения продолжительности беременности не рекомендуется пациенткам с преждевременными родами при неповрежденных оболочках.

**Антимикробная профилактика при ПИОВ.** Основными осложнениями при выжидательной тактике ведения преждевременных родов с ПИОВ являются инфекционно-воспалительные заболевания матери и плода, частота которых определяется наличием или отсутствием исходного инфицирования беременной. Назначение антибиотиков на фоне лейкоцитоза и/или гипертермии неэффективно и не подавляет развитие инфекционно-воспалительных осложнений у 50 % матерей и их детей. При отсутствии исходного инфицирования и без антибактериальной терапии хориоамнионит развивается у 25 %. При профилактическом проведении антибактериальной терапии хориоамнионит, как правило, не возникает.

С целью профилактики воспалительных заболеваний матери и плода при ПИОВ эффективно проведение антибактериальной терапии до появления клинической картины хориоамнионита с учетом чувствительности потенциальных возбудителей к антибиотикам. Назначение профилактической антибактериальной терапии приводит к снижению частоты инфекционно-воспалительных осложнений у матери на 25 %, у плода — на 9 % и способствует пролонгированию беременности у 10 % беременных на 3 сут, у 15 % — на 4 сут, у 10 % — на 5—6 сут, у 70 % — на 10 сут и более.

Тактика ведения пациенток с недоношенной беременностью и ПИОВ определяется наличием или отсутствием клинических признаков воспаления. У пациенток без явлений инфицирования сразу (!) после того, как выбрана выжидательная тактика, назначается профилактическая антибактериальная терапия (эритромицин, ампициллин, при положительном высеве  $\beta$ -гемолитического стрептококка — пенициллин) в сочетании с терапией, направленной на пролонгирование беременности.

У пациенток с инфицированием проводится антибактериальная терапия; лекарственные средства, направленные на пролонгирование беременности, не назначаются.

## ПРОФИЛАКТИКА ПРЕЖДЕВРЕМЕННЫХ РОДОВ

### *Первичная профилактика*

#### *Эффективно:*

- ограничение повторных внутриматочных манипуляций (диагностическое выскабливание матки или кюретаж полости матки во время медицинского аборта);
- информирование общественности о повышенном риске преждевременного рождения детей, зачатых с помощью ВРТ. Ограничение количества переносимых эмбрионов в зависимости от возраста пациентки и прогноза.

#### *Неэффективно:*

- прием поливитаминов до зачатия и на протяжении первых двух месяцев беременности.

### *Вторичная профилактика*

#### *Эффективно:*

- внедрение антитабачных программ среди беременных.

#### *Неэффективно:*

- назначение белково-энергетических пищевых добавок в период беременности;
- дополнительный прием кальция во время беременности;
- дополнительный прием антиоксидантов — витаминов С и Е;
- постельный режим (*Bed-rest*);

- гидратация (усиленный питьевой режим, инфузионная терапия), используемая в целях нормализации фетоплацентарного кровотока для предотвращения преждевременных родов.

На сегодняшний день спорно:

- использование цервикального пессария;
- лечение заболеваний пародонта во время беременности.

## Преждевременное излитие околоплодных вод. Длительный безводный период

1.3

### ОБЩИЕ ПОЛОЖЕНИЯ

Преждевременным излитием околоплодных вод называется спонтанный разрыв плодного пузыря до начала регулярных сокращений матки. Ряд авторов называют это состояние «преждевременный разрыв плодных оболочек», что соответствует европейскому термину *premature rupture of membranes*.

Поздний преждевременный разрыв плодных оболочек осложняет 8—10 % всех доношенных беременностей.

Активная тактика, широко распространенная среди отечественных акушеров и разработанная еще около 50 лет назад, подразумевает введение утеротоников через 4–6 ч после ПИОВ. В настоящее время доказано, что такой подход к ведению родов ассоциирован с высокой частотой операций кесарева сечения и с ухудшением перинатальных исходов, особенно если родовозбуждение проводят на фоне незрелой шейки матки. Отношение к выжидательной тактике также неоднозначно, так как часто происходит удлинение безводного периода, который может приводить к инфицированию матери и ребенка. Кроме того, по литературным данным, у 10–18 % пациенток родовая деятельность не развивается даже при продолжительности безводного периода более 48 ч. Указанные осложнения наиболее часто возникают у рожениц при ПИОВ и «незрелой» шейке матки.

В связи с этим у акушеров возникает вопрос — выжидать и не вмешиваться или начинать использовать один из вариантов стимулирующих средств для подготовки шейки матки к родам — механические (ламинарии, катетер Фолея) и медикаментозные средства (препараты простагландинов  $E_2$  — динопростон,  $E_1$  — мизопростол). В последнее время появились работы, указывающие на целесообразность применения для подготовки шейки матки к родам антигестагенов.

### КЛАССИФИКАЦИЯ

Клинические шифры при преждевременном разрыве плодных оболочек согласно МКБ-10:

- O42 — преждевременный разрыв плодных оболочек;
- O42.0 — преждевременный разрыв плодных оболочек, начало родов в последующие 24 ч;
- O42.2 — преждевременный разрыв плодных оболочек, задержка родов, связанная с проводимой терапией;
- O42.9 — преждевременный разрыв плодных оболочек, неуточненный;
- O75.6 — задержка родов после самопроизвольного или неуточненного разрыва плодных оболочек.

## ФАКТОРЫ РИСКА

Факторы преждевременного амниорексиса включают:

- ПИОВ в анамнезе (риск повторного проявления — 20—30 % в сравнении с женщинами с неосложненными родами);
- преждевременная отслойка плаценты;
- влагалищное кровотечение в I или во II триместре;
- истмико-цервикальная недостаточность;
- цервикально-влагалищная инфекция или хориоамнионит;
- амниоцентез;
- многоплодная беременность;
- полигидрамнион;
- длительное применение стероидных препаратов;
- болезни соединительной ткани (синдром Элерса — Данлоса, системная красная волчанка);
- низкий социально-экономический статус, многочисленные аборт и выкидыши, безбрачие женщины.

Факторы, которые не связаны с риском преждевременного амниорексиса, включают *coitus*, цервикальные осмотры, физические упражнения во время беременности, паритет.

## АКУШЕРСКАЯ ТАКТИКА

Клинико-диагностический алгоритм и акушерская тактика при позднем преждевременном разрыве плодных оболочек представлены на рис. 1.4.

**А.** Своевременное выявление дородового излития околоплодных вод особенно важно. Преждевременный разрыв плодных оболочек существенно влияет на исход и тактику ведения беременности. Ошибочная диагностика дородового излития околоплодных вод увеличивает риск ятрогенных осложнений (например, госпитализация и досрочное родоразрешение), а поздняя диагностика влечет за собой рост инфекционно-воспалительных осложнений у матери и плода.

Поздний преждевременный разрыв плодных оболочек — это по большей части клинический диагноз. Обычно на него указывает наличие жидких (водянистых) влагалищных выделений в заднем своде, его подтверждают путем исследования с помощью стерильного зеркала и использования «кашлевой пробы», обнаружив влагалищную жидкость с щелочным pH (окрашивание желтого нитразинового индикатора в синий цвет) и феноменом папоротника после высушивания. Применяют и другие методы — цитологическое и биохимическое исследование влагалищного содержимого. При цитологическом исследовании мазка можно обнаружить чешуйки эпидермиса плода и капельки жира. При биохимическом исследовании присутствие околоплодных вод во влагалищном содержимом подтверждают при наличии в них фибронектина плода, пролактина, плацента-специфического  $\alpha_1$ -микроглобулина и плацентарного лактогена.

Данные об уменьшенном объеме околоплодной жидкости (с помощью ультразвукового исследования) могут также помочь в диагностике.

Другие диагностические тесты идентификации околоплодных вод применяются значительно реже. Некоторые из них (трансабдоминальная интраамниальная инстилляция красителя) в настоящее время имеют лишь историческое значение. Другие (амниоскопия) имеют высокий риск осложнений.





Рис. 1.4. Алгоритм акушерской тактики при позднем преждевременном разрыве плодных оболочек (37—41-я неделя)

По мере увеличения продолжительности безводного периода точность диагностики излития вод снижается, рекомендуется использовать несколько различных тестов для установления факта преждевременного разрыва плодных оболочек.

**Б.** Дифференциальная диагностика позднего преждевременного разрыва плодных оболочек предусматривает:

- недержание мочи;
- чрезмерные влагалищные выделения;
- цервикальную слизь (отхождение шеечной «пробки»).

**В.** Для определения дальнейшей тактики ведения беременности проводится дополнительное обследование:

- уточняется срок гестации;
- КТГ;
- клинический анализ крови;
- С-реактивный белок;
- посев из цервикального канала на флору и чувствительность к антибиотикам;
- влагалищное исследование не проводится.

В истории родов фиксируется наличие или отсутствие признаков инфекции:

- тахикардия плода ( $> 160$  уд./мин);
- тахикардия матери ( $> 100$  уд./мин);
- гипертермия матери (температура в аксиллярной впадине  $> 37,8$  °С при двукратном измерении с интервалом в 3 ч);
- гнойвидные выделения из влагалища и/или воды с ихорозным запахом;
- лейкоцитоз ( $> 18 \cdot 10^9$ /л).

Наличие двух и более клинических признаков расценивается как проявление инфекционного процесса и является противопоказанием к родоразрешению.

К противопоказаниям к выжидательному ведению также относят:

- ИАИ (хориамнионит);
- преэклампсию;
- признаки нарушения состояния плода — патологический тип кривой по данным КТГ (рис. 1.5);
- меконий в околоплодных водах;
- ЗРП ( $< 10$  % для данного срока беременности с нарушением гемодинамики в маточно-плодово-плацентарном кровотоке 2-й степени и выше);
- признаки хориоамнионита;
- С-реактивный белок  $> 20$  мг/л;
- кровянистые выделения из половых путей;
- срок беременности  $\geq 41$  нед.

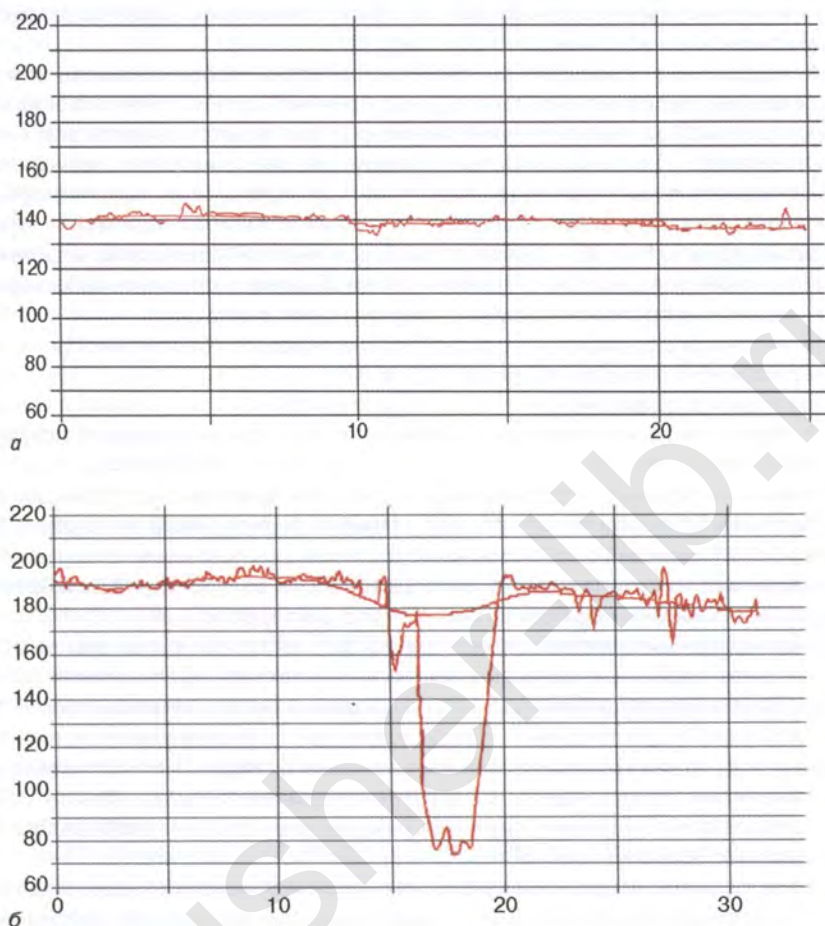
При отсутствии показаний к экстренному абдоминальному родоразрешению (патологический тип кривой на КТГ, тяжесть преэклампсии) и признаков амнионита допустима как выжидательная, так и активная тактика.

Выжидательная тактика подразумевает невмешательство и ожидание спонтанного начала родовой деятельности до 48 ч от момента излития околоплодных вод (с учетом времени суток).

Выжидательная тактика (по желанию женщины):

- без внутреннего исследования;
- при развитии спонтанной родовой деятельности токолиз нецелесообразен;
- антибиотикотерапия при безводном промежутке более 18 ч;
- при появлении признаков инфекции — родовозбуждение.

Начинаются мероприятия по подготовке шейки матки к родам (разведение плод-



**Рис. 1.5.** Патологические паттерны КТГ:

*а* — отсутствие variability ритма («немой» тип кривой); *б* — глубокая децелерация на фоне тахисталии

ных оболочек, мифепристон 0,2 г дважды (патент РФ № 2408375): непосредственно после излития вод и через 6 ч после первой таблетки) и родовозбуждение. При развитии спонтанной родовой деятельности — *partus per vias naturales*. При безводном периоде 18 ч начинается антибиотикопрофилактика (ампициллин).

Необходимо оформить письменное согласие пациентки на выжидательную тактику либо отказ от нее. При отказе пациентки от выжидательной тактики показана активная тактика.

Активная тактика (по желанию женщины):

- при незрелой шейке — динопрост интравагинально;
- при зрелой шейке матки родовозбуждение простагландинами или окситоцином (родовозбуждение не следует начинать ранее 6 ч от момента излития вод);
- оперативное родоразрешение по акушерским показаниям вне зависимости от продолжительности безводного промежутка и наличия признаков амнионита);

- антибиотикотерапия только при наличии клинических признаков амнионита (ампициллин + гентамицин; метронидазол).

**Г** Ангидрамнион приводит к высокой частоте возникновения компрессии пуповины и нарушению состояния плода, что служит причиной для экстренного оперативного родоразрешения. При таких условиях амниоинфузия может улучшить результаты обследования плода и уменьшить частоту проведения оперативного родоразрешения.

**Д** Интранатальные (не антенатальные) препараты для химиопрофилактики  $\beta$ -гемолитического стрептококка группы В назначают всем женщинам — носителям стрептококка группы В на 35—36-й неделях беременности. Если статус носителя стрептококка группы В у пациентки неизвестен, ей необходимо назначить химиопрофилактику при наличии любого из перечисленных факторов риска:

- бактериурия стрептококка группы В во время данной беременности;
- нарастание безводного периода  $\geq 12$  ч;
- появление лихорадки;
- наличие в анамнезе инфицированного стрептококком группы В предыдущего новорожденного.

Оптимальная терапия —  $\beta$ -лактамный антибиотик внутривенно (пенициллин).

**Е** Латентный период — это период времени между ПИОВ и началом схваток. В среднем у 50 % женщин с поздним преждевременным разрывом плодных оболочек схватки развиваются спонтанно в течение 12 ч, 70 % — 24 ч, 85 % — 48 ч и 95 % — 72 ч. На длительность латентного периода влияет ряд факторов (см. рис. 1.3, Ж).

Ряд исследований показывает, что оценка формы шейки матки может использоваться как непрямой индикатор ее готовности и прогноза длительности латентного периода. Т-образная форма внутреннего зева шейки матки являлась прогностически «неблагоприятной» для течения и исхода родов при преждевременном излитии околоплодных вод, протекающем с более длительными безводными периодами, с частыми осложнениями, приводящими к оперативному вмешательству. Практически в половине случаев при выявлении данной формы внутреннего зева требовалось использование утеротонических препаратов.

Процесс подготовки организма женщин с ПИОВ к появлению родовой деятельности требует определенного времени, индивидуального для каждой беременной. Поэтому традиционное назначение родовозбуждения через 2–3 ч после ПИОВ при отсутствии биологической готовности к родам не всегда рационально.

Длительность безводного промежутка уменьшается прямо пропорционально сроку гестации: чем меньше срок гестации, тем длительнее безводный промежуток до начала спонтанной родовой деятельности. При этом у 65 % спонтанная родовая деятельность развивается в первые 48 ч безводного промежутка.

ПИОВ является одним из проявлений различных, нередко сочетающихся патологических процессов, возникших до наступления беременности или в течение нее. Видное место в возникновении данного осложнения занимает инфекционный фактор, а значит, при проведении активно-выжидательной тактики требуется антибактериальная терапия, при рациональном применении которой частота инфекционно-воспалительных послеродовых заболеваний не зависит от длительности безводного периода.

В настоящее время многочисленными исследованиями доказано, что длительный безводный период (более 12 ч) на фоне антибиотикопрофилактики не приводит к увеличению частоты встречаемости инфекционно-воспалительных осложнений у матери и ребенка. Таким образом, применение выжидательной тактики при доношенной беременности, осложненной дородовым излитием околоплодных вод, при условии

отсутствия симптомов, свидетельствующих о наличии инфекции, противопоказаний для влагалищного родоразрешения, на фоне антибиотикопрофилактики, тщательного контроля за температурой тела пациентки, гемодинамическими показателями роженицы, характером выделений из половых путей, частотой сердечных сокращений плода, сократительной активности матки не оказывает отрицательного влияния на состояние здоровья матери и ребенка, дает возможность акушеру-гинекологу провести более «бережное» родоразрешение, снизить частоту оперативного родоразрешения.

**Ж.** При отсутствии противопоказаний применимы как выжидательное ведение, так и стимуляция родов. Поэтому ведение пациента должно быть индивидуальным. Если состояние шейки неудовлетворительно (сглаживание < 80 %, расширение < 2 см) и предостоят первые роды, стимуляция родов может быть сопряжена с повышенной частотой проведения кесарева сечения и возникновения внутриамниотической инфекции.

Тщательный отбор пациенток в группу с активно-выжидательной тактикой по вышеуказанным критериям, а также адекватная профилактика восходящей инфекции позволяет предотвратить рост инфекционно-воспалительных осложнений в родах и в послеродовом периоде при проведении предложенной активно-выжидательной тактики.

Необходимо очень тщательно взвесить риск/преимущества выжидательной тактики.

**Мониторинг беременных на обнаружение инфекционных осложнений.** Большинство беременных, у которых был констатирован разрыв плодных оболочек в течение более 12 ч, имеют микробное обсеменение амниотической жидкости.

Перед составлением оптимального перинатального плана для матери и плода следует исключить присутствие в родовых путях бактерий с повышенной вирулентностью:

- патогены мочевых путей;
- СГВ (бета-гемолитические стрептококки);
- *N. gonorrhoeae*.

Отсутствие бактериурии при проведении посевов может быть связано с влиянием антибактериальной терапии, образованием L-форм, наличием микроорганизмов, не выявляемых при обычном микробиологическом исследовании. Всем беременным, у которых проявился любой из симптомов, описанных ниже, а также при наличии бактериальных изолятов в мочевом тракте необходимо пройти скрининг-тесты мочи на наличие нитритов и сдать анализ на наличие лейкоцитарной эстеразы (маркеров активного воспалительного процесса):

- обнаруженный случай бессимптомной бактериурии во время настоящей беременности (определяемой как наличие бактерий в посевах мочи в количестве более  $10^5$  КОЕ/мл);
- клинически выраженная мочевиная инфекция во время настоящей беременности;
- часто рецидивирующие инфекции мочевых путей до беременности.

Простое определение лейкоцитурии не всегда коррелирует с наличием активного воспалительного процесса и присутствием бактерий. Альтернативным методом является использование тест-полосок, предназначенных для определения лейкоцитов на основании активности лейкоцитарной эстеразы. Химический принцип анализа основан на наличии в зрелых лейкоцитах эстеразы, катализирующей гидролиз модифицированного сложного эфира пиррол-аминовой кислоты, метаболит которой вступает в реакцию с солью диазония и окрашивает тест-полоску в пурпурный цвет. Для проведения анализа небольшое количество мочи помещают в чистую пробирку, тест-полоску на 15 с погру-

жают индикаторной подушечкой в раствор, после чего тест-полоску размещают на чистой горизонтальной поверхности и через 4 мин оценивают результат.

В случае отсутствия в моче воспаления число лейкоцитов в ней будет минимальным, активность лейкоцитарной эстеразы не будет определяться. Высокая активность лейкоцитарной эстеразы свидетельствует о наличии мочевой инфекции, в этом случае на тест-полоске появляется красная индикаторная линия.

Отсутствие эстеразы и нитрита одновременно позволяет исключить наличие мочевой инфекции. В случае если результат теста только на нитриты положителен, тест необходимо провести повторно. Если тест будет позитивным вновь, возникает необходимость назначения цефалоспоринов III поколения, данный препарат имеет одобрение FDA. В случае если тест на нитриты негативен, а посев дает положительный результат, выбор антибиотика будет продиктован результатами окрашивания мочевого осадка методом Грама. Если изолят определен как грамположительный, назначается ампициллин (500 мг 4 раза в день *per os*) вместо цефалоспоринов III поколения.

Беременная с преждевременным разрывом плодных оболочек и длительным безводным периодом должна быть под подозрением на инфекцию новорожденных, вызванную СГВ. Если тест положительный на СГВ, мать должна получать цефалоспорины третьего поколения, который устойчив к плазмид-опосредованной бета-лактамазе и способен проходить через гематоэнцефалический и предположительно плацентарный барьеры. Хотя одной дозы, вероятно, недостаточно для искоренения материнской колонизации, потенциальные проблемы с точки зрения биодоступности препаратов в терапевтической концентрации в амниотической жидкости приводят к доводам в пользу более чем одной дозы.

При выявлении в мазках *N. gonorrhoeae* лечение беременных проводят в стационаре на любом сроке гестации препаратами из групп цефалоспоринов и макролидов (азитромицин). Возможные схемы лечения: цефтриаксон 125 мг или цефиксим 400 мг, однократное внутримышечное введение.

**Клинический мониторинг.** Исключив присутствие бактерии с повышенной вирулентностью, создают режим контроля, который включает в себя:

- измерение температуры тела;
- измерение пульса;
- измерение ЧСС плода;
- оценка болезненности матки;
- контроль характера выделений из половых путей;
- наблюдение родовой деятельности.

Эти параметры определяют последующий клинический мониторинг. Наблюдение за пациенткой осуществляется в палате отделения патологии беременности с ведением специального листа наблюдений в истории родов с фиксацией каждые 4 ч.

Объем дополнительного обследования:

- посев отделяемого из цервикального канала на СГВ, флору и чувствительность к антибиотикам — при первом осмотре в зеркалах;
- общий анализ крови — лейкоциты, формула — 1 раз в 2—3 дня при отсутствии клинических признаков инфекции;
- определение СРБ и прокальцитонина в крови;
- оценка состояния плода — УЗИ и УЗ-доплерометрия ежедневно (в случае ПИОВ — биофизический профиль плода оценивать нецелесообразно), КТГ дважды в день.

Проведение в дальнейшем гинекологического осмотра не является необходимым, разве что в случае подозрения на пролапс пуповины.

Наиболее распространенными лабораторными показателями для ранней диагностики возможных инфекционных осложнений остаются С-реактивный белок и прокальцитонин.

Высокий уровень СРБ свидетельствует об остром воспалительном процессе и о степени его тяжести. Концентрация СРБ резко повышается через 6—8 ч после начала воспаления и столь же резко (через 6—8 ч) снижается после его окончания. Проводя мониторинг СРБ, можно получить оперативную информацию об эффективности терапии. Уже через 6—8 ч после воздействия лечебного фактора можно получить ответ о его эффективности. Иногда в чрезвычайных случаях, при развитии тяжелых инфекций, мониторинг СРБ применяют для выбора наиболее эффективного antimикробного средства. Микробиологическое определение чувствительности или устойчивости микрофлоры больного к антибиотикам занимает, как правило, несколько суток, и такой срок может оказаться неприемлемым. СРБ даст ответ об эффективности антибиотика через 6—8 ч.

Повышение концентрации высокочувствительного СРБ выше диагностического порога (7 мг/л) косвенно указывает на наличие инфекционного поражения плаценты и/или околоплодных оболочек, причем поражение двух слоев последа сопровождается выраженным повышением концентрации маркера. Существенных различий в показателях воспалительного ответа (концентраций СРБ и прокальцитонина) у пациенток с ПИОВ в зависимости от длительности безводного периода не установлено.

Особенность большинства белков острой фазы — их неспецифичность (по отношению к первопрочине воспаления) и высокая корреляция их концентраций в крови с тяжестью заболевания и его стадией. Это делает белки острой фазы более точными и надежными маркерами воспаления в отличие, например, от таких, как скорость оседания эритроцитов, подсчет количества лейкоцитов и сдвиг лейкоцитарной формулы. Именно поэтому ценность тестов на белки острой фазы для мониторинга течения заболеваний и контроля эффективности лечения трудно переоценить. В то же время дифференциальная диагностическая значимость этих тестов в силу их неспецифичности ограничена. Отрицательная прогностическая ценность определения данных маркеров больше положительного прогностического значения. После того как показатель СРБ становится положительным перед родами у пациенток с ПИОВ, тест имеет ограниченное значение.

Состояние беременной должно тщательно контролироваться для своевременного выявления клинических признаков заболевания:

- материнская гипертермия (неспецифический признак) — аксиллярная температура более 37,8 °С;
- болезненность матки (специфический признак);
- стойкая тахикардия плода (специфический признак): ЧСС плода больше или равна 160 уд./мин в течение пяти минут.

Если один из перечисленных выше критериев становится положительным, временной период мониторинга всех параметров уменьшается в 2 раза или более, предпочтительно, чтобы осмотр стал почасовым. Появление второго аномального параметра является основой для диагностики хориоамнионита.

При появлении признаков инфекционного процесса и/или дистресса плода у беременной с «незрелыми» родовыми путями (зрелость шейки матки по Бишоп < 6 баллов) показано абдоминальное родоразрешение.

При отсутствии спонтанных родов в течение 48 ч от момента излития околоплодных вод или при отказе беременной от выжидательной тактики переходят на активную тактику ведения (подготовка шейки матки простагландинами и родовозбуждение или кесарево сечение). В начале проводится оценка биологической готовности к ро-

дам. При оценке шейки матки по Бишоп  $\geq 7$  баллов начинается родовозбуждение окситоцином по стандартной схеме введения. Предпочтительно введение окситоцина через инфузомат с оценкой эффекта через 4 ч. При отсутствии эффекта через 4–6 ч родовозбуждение прекращается, и пациентка родоразрешается путем операции кесарева сечения. При наличии эффекта от родовозбуждения (достижение активной фазы родов) рекомендовано использование эпидуральной анальгезии.

При наличии «незрелых» родовых путей (зрелость шейки матки по Бишоп  $\leq 6$  баллов) показано использование диноприста интравагинально. Абдоминальное родоразрешение по акушерским показаниям вне зависимости от продолжительности безводного промежутка и наличия признаков хориоамнионита.

Основными положениями в пользу экстренного (оперативного) родоразрешения являются:

- отсутствие ответа на стресс-тест;
- брадикардия плода;
- появление свежего мекония и любых сопутствующих признаков ухудшения состояния плода;
- признаки декомпенсации заболевания или ухудшения состояния матери;
- повышение материнской гипертермии, несмотря на антибиотикотерапию продолжительностью 120 мин.

Клинически стабильным беременным, у которых развивается хориоамнионит и которые находятся под врачебным контролем, назначается интенсивная терапия с применением уреидопенициллина и аминогликозида. Если в течение трех-четырех часов, после начала антибактериальной терапии общее течение лихорадки ослабляется и исчезают другие аномальные параметры, последующее наблюдение матери и плода должно производиться так, как и до развития хориоамнионита.

Неспособность антибиотиков повлиять на любой из перечисленных клинических критериев в течение 4 ч, в частности наличие устойчивой тахикардии или появление децелераций или монотонности ритма, является поводом в пользу скорейшего прерывания беременности. Этот подход является спорным и требует принятия матерью потенциальных рисков.

**3.** В то время как все признают необходимость тщательного наблюдения за плодом, тип и частота такого наблюдения остаются спорными. Такие осложнения, как отслойка плаценты, компрессия/травмы пуповины и ИАИ, невозможно спрогнозировать или точно выявить с помощью рутинных антенатальных обследований плода.

## ПРОФИЛАКТИКА ИНФЕКЦИОННЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ

В случаях позднего преждевременного разрыва околоплодных оболочек и отсутствия признаков инфекции через 18 ч безводного периода следует назначать антибиотикопрофилактику для предотвращения развития хориоамнионита и неонатального СГВ-сепсиса и продолжать до рождения ребенка (в случае необходимости она может быть продлена до 5 сут).

Схемы назначения антибиотиков:

- ампициллин *per os* по 0,5 г каждые 6 ч (Приказ Минздрава № 572);
- эритромицин *per os* по 0,5 г через 6 ч;
- при выявлении СГВ в микробиологических посевах — пенициллин по 1,5 г внутримышечно каждые 4 ч.

Значительно реже используются цефалоспорины I, II поколений. При ПИОВ до 37 нед. гестации не должен использоваться амоксициллин + клавулановая кислота из-за повышения риска некротизирующего энтероколита.



При развитии хориоамнионита к проводимой антимикробной химиопрофилактике добавляют гентамицин. При подтверждении диагноза хориоамнионита после родоразрешения дополнительно назначается метронидазол. Терапия продолжается до 48 ч нормальной температуры.

Проводимое в настоящее время мониторинговое антибиотикорезистентности в акушерских стационарах показывает, что в большинстве случаев для профилактической антибиотикотерапии ампициллин абсолютно неэффективен при наличии энтеробактера и эпидермального стафилококка и имеет низкую эффективность при наличии кишечной палочки. Ингибиторозащищенные пенициллины при обнаружении этих микроорганизмов чувствительны только в 70 % случаев. Эритромицин не эффективен к большинству клинически значимых бактерий семейства *Enterobacteriaceae* (энтеробактерии, клебсиеллы, кишечная палочка). В отношении  $\beta$ -гемолитических стрептококков воздействие ИЗ-пенициллинов и ампициллина примерно одинаково. При наличии энтерококка эти препараты недостаточно эффективны. Регистрируется низкая чувствительность энтерококка ко всем видам антибиотиков, кроме ванкомицина, «Тиенама» и «Меронема».

Материалы разных исследований, опубликованные за последние годы, поддерживают рутинное использование терапии ИЗ-пенициллинами и карбапенемами для уменьшения риска осложнений у пациентов с ПИОВ при доношенном сроке беременности. Эта рекомендация основана на двух метаанализах и известном исследовании «Связь лечения матери и плода». Также накопленные данные демонстрируют значительное уменьшение количества случаев хориоамнионита, неонатального сепсиса, неонатальной пневмонии, кровоизлияния в желудочки головного мозга и послеродовых инфекций. Однако, поскольку данные антибиотики потенциально способны приводить к неблагоприятным последствиям (развитие резистентных штаммов), следует стараться назначать эту терапию не более чем на 5—7 дней. Если присутствует БВ, следует использовать клиндамицин в чистом виде в течение 7 дней. Зачастую (но не всегда) устойчивость к эритромицину ассоциирована с устойчивостью к клиндамицину.

## ОБЩИЕ ПОЛОЖЕНИЯ

Амнион — это тонкая пленка вокруг плода, которая начинает формироваться на восьмой день после зачатия в виде маленькой капсулы, накрывающей дорсальную поверхность эмбрионального диска. Амнион постепенно охватывает эмбрион. Он заполнен околоплодной жидкостью, выполняющей несколько важнейших функций:

- защищает плод от внешних травм;
- защищает пуповину от чрезмерного сжатия;
- позволяет плоду беспрепятственно двигаться, таким образом способствуя симметричному развитию опорно-двигательной системы плода и предупреждает контрактуры конечностей;
- предупреждает сращение между плодом и амнионом;
- принимает участие в развитии легких плода (когда в бронхиолах плода жидкость движется в двух направлениях) и ЖКТ;
- смазывает кожу плода;
- защищает мать от хориоамнионита и плод от инфекций благодаря антисептическим свойствам;

- помогает контролировать температуру плода;
- при целом плодном пузыре способствует расширению цервикального канала в родах.

Поддержание объема околоплодной жидкости — это динамический процесс, который отражает баланс между выработкой и поглощением жидкости. До 8-й недели беременности околоплодная жидкость вырабатывается путем прохождения жидкости через амнион и кожу плода (транссудация). На 8-й неделе плод начинает мочиться в полость амниона. С 16-й недели кожа плода становится непроницаемой для воды, и общее увеличение количества амниотической жидкости происходит за счет несколько большего выделения воды через почки и легкие по сравнению с заглатыванием ее плодом. Моча плода быстро становится главным материалом для вырабатывания околоплодной жидкости. Объем амниотической жидкости прогрессивно увеличивается (в 10 нед. — 30 мл, в 20 нед. — 300 мл, в 30 нед. — 600 мл). Перед родами плод начинает выделять 800—1000 мл в день. Легкие плода также вырабатывают некоторое количество жидкости (300 мл в день), но большая часть ее поглощается еще до попадания в полость амниона. До 8-й недели беременности транссудативная околоплодная жидкость просто резорбируется. На 8-й неделе плод начинает глотать. Глотание плода быстро становится главным методом поглощения околоплодной жидкости. Перед родами плод начинает поглощать 500—1000 мл жидкости в день. Меньшая часть околоплодной жидкости поглощается через оболочки плода и попадает в его кровоток. Позже таким образом поглощается 250 мл околоплодной жидкости в день. Небольшое количества околоплодной жидкости просачиваются через амнион и попадают в кровоток матери (10 мл жидкости в день).

Самый большой объем околоплодной жидкости — на 28—34-й неделях (750—800 мл) и после этого уменьшается до 600 мл на 40-й неделе. После 40 нед. объем жидкости продолжает уменьшаться (на 42-й неделе — 300 мл). Несмотря на индивидуальные отклонения, объем амниотической жидкости колеблется от 0,5 до 2 л. Объем амниотической жидкости не только взаимосвязан со сроком гестации (рис. 1.6), но и коррелирует с весом плода и плаценты.

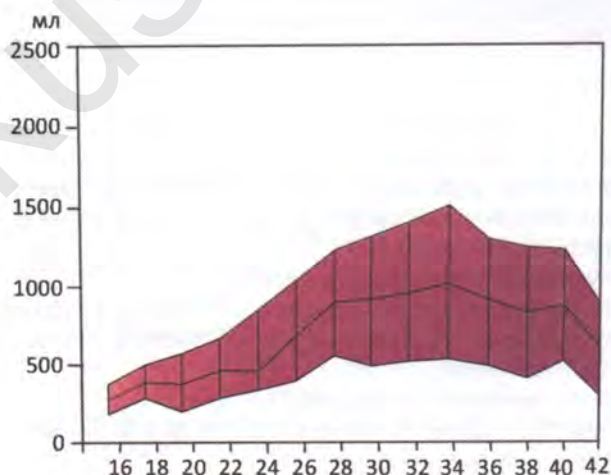


Рис. 1.6. Объем амниотической жидкости в зависимости от срока гестации, среднее  $\pm 1$  SD

Околоплодная жидкость — показатель благополучия плода. Нормальный объем околоплодной жидкости свидетельствует о нормальном фетоплацентарном кровотоке. Ненормальный объем околоплодной жидкости сопряжен с неблагоприятным исходом родов.

Многоводие, или полигидрамнион, — патологический избыток амниотической жидкости, т. е. при индексе объема околоплодных вод, превышающем 95-й процентиль для данного срока беременности (более 2 л). Клинические проявления возникают, как правило, при объеме амниотической жидкости более 3000 мл (рис. 1.7).

Объем амниотической жидкости, который значительно увеличивается в течение нескольких недель (хроническое многоводие), отличается от быстрого увеличения объема в течение нескольких дней (острое многоводие).

В зависимости от выраженности многоводия различают три степени тяжести:

- I — легкая (до 3 л амниотической жидкости);
- II — средняя (от 3 до 5 л амниотической жидкости);
- III — тяжелая (более 5 л амниотической жидкости).

## ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОФИЗИОЛОГИЯ

В целом многоводие имеет фетальную причину в 20 % случаев и материнскую причину еще в 20 %. Остальные 60 % наблюдений классифицируются как идиопатическое многоводие.

**Врожденные аномалии.** Многоводие в основном сочетается с аномалиями плода, связанными с нарушением нормального глотания. Вторичное многоводие при пороках развития плода обычно не возникает ранее 25 нед. беременности.

*Локализация пороков развития плода, связанных с многоводием:*

- ЖКТ — обструкция верхних и средних отделов пищеварительной системы (атрезия пищевода и двенадцатиперстной/тощей кишки, трахеопищеводный свищ);
- ЦНС — дефекты нервной трубки (анэнцефалия, инэнцефалия, *spina bifida*) и пороки, вызывающие нарушение секреции вазопрессина (как следствие — повышенное мочеотделение);
- дыхательная система и грудная клетка (при выраженном плевральном выпоте отклонение грудной клетки затрудняет нормальное глотание);
- скелетные дисплазии;
- миотоническая дистрофия (нарушение глотания);
- сердечно-сосудистая система;
- опухоли плода и плаценты.

*Ультразвуковые находки, связанные с многоводием:*

- невидимый желудок плода;
- расширение петель кишечника;
- опухоли шеи, грудной клетки или брюшной полости;
- диафрагмальная грыжа;



Рис. 1.7. МРТ. Выраженное многоводие в III триместре беременности

- пороки развития черепа;
- расщелины твердого и мягкого нёба, «заячья губа»;
- значительное укорочение длинных костей с малой окружностью грудной клетки;
- тяжелые контрактуры конечностей или артрогрипоз;
- врожденный порок сердца;
- *placenta circumvallata* — плацента, окруженная валиком;
- опухоли плаценты (хориоангиома, артериовенозная фистула);
- крестцово-копчиковая тератома.

Для выявления пороков развития плода или ЗРП рекомендуют исследование кариотипа с ультразвуковым обследованием. При изолированном многоводии анеуплоидия бывает редко.

**Сахарный диабет у матери.** Между многоводием и макросомией существует явная связь, но сахарный диабет у матери не всегда является провоцирующим фактором. Если по данным фетальной биометрии увеличены окружность живота и масса тела плода, что часто наблюдают при плохом контроле сахарного диабета, необходимо обследовать мать для исключения этого заболевания. В таких случаях для лечения многоводия достаточно нормализации уровня глюкозы в плазме матери.

**Водянка плода.** Водянка — наличие жидкости в двух полостях тела (плевральный выпот, перикардиальный выпот, асцит или отек кожи), явно видимое при УЗИ. Неиммунная водянка сопровождается многоводием приблизительно у 30 % плодов. К сожалению, причину неиммунной водянки установить не удается в 20—40 % случаев.

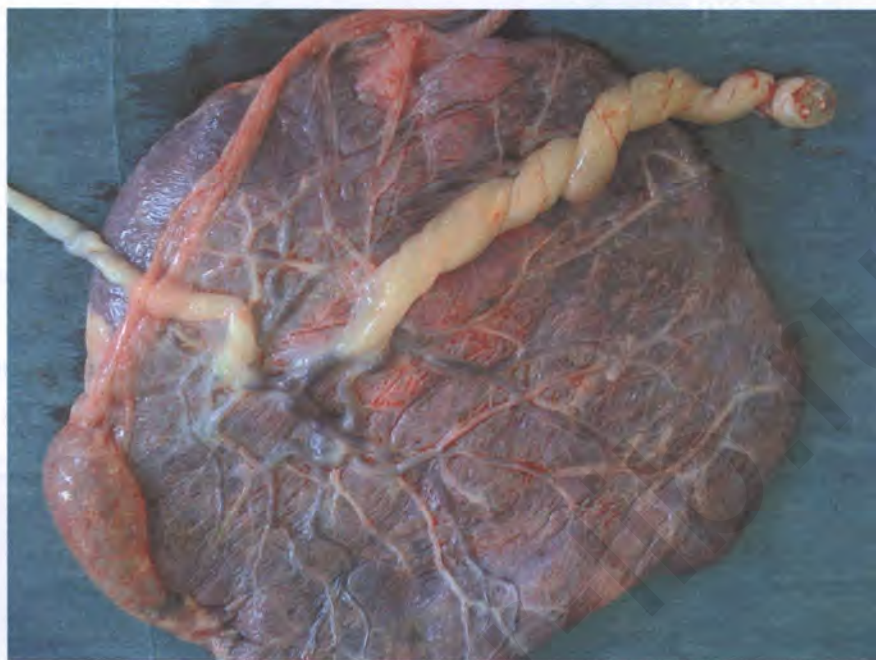
**Синдром трансфузии между близнецами.** Синдром фето-фетальной трансфузии развивается приблизительно в 15 % беременностей монохориальной/биамниотической двойней, что доказывает значимость раннего установления характера хориона при всех многоплодных беременностях. Синдром трансфузий между близнецами устанавливается по несоответствию количества амниотической жидкости у плода-реципиента (многоводие) и плода-донора (маловодие). Для лечения применяют амниоцентез с аспирацией околоплодных вод и лазерную коагуляцию плацентарных анастомозов (рис. 1.8).

**Идиопатическое многоводие.** Пик объема амниотической жидкости наблюдают в начале III триместра, и этот вариант нормы не следует путать с патологическим многоводием. Обычно наблюдают небольшое увеличение или верхнюю границу нормы объема амниотической жидкости, но при прогрессировании беременности этот показатель возвращается к норме. Тем не менее умеренное или тяжелое многоводие редко бывает идиопатическим, необходимо полное обследование.

**ИАИ.** Беременным с многоводием в первую очередь показано обследование на вирусную и бактериальную инфекцию. Постепенно внедряется в акушерскую практику исследование амниотической жидкости во время беременности при помощи амниоцентеза. Микробиологическое исследование амниотической жидкости с определением степени ее колонизации представляет важный этап в прогнозировании, доклинической диагностике внутриутробного инфицирования плода, определении объема лечебно-профилактических мероприятий в раннем неонатальном периоде.

**ВУИ во II триместре беременности.** Во II триместре беременности (12—14 нед. и позже) инфекция чаще всего проникает к плоду восходящим путем через амнион. Наиболее характерным признаком воспаления амниона является многоводие.

Гематогенные инфекции возникают редко в связи с тем, что в эти сроки беременности в плаценте увеличивается толщина хориального синцития и клеток Лангханса, препятствующих трансплацентарной проницаемости. Особенностью воспалительной реакции во II триместре беременности является пролиферация, ограничивающая распространение инфекционного процесса в тканях плаценты.



**Рис. 1.8.** Плацентарный анастомоз при монохориальной/биамниотической двойне (слева пуповина плода — реципиента, справа — донора)

У плода усложняются механизмы защиты от инфекции. К 16-й неделе происходит морфофункциональное становление иммунной системы плода. Синтезируются антитела (IgG, IgM, IgA) в клетках печени, селезенке, тимусе, лимфатических узлах.

Иммуноглобулины материнского происхождения проникают через плаценту к плоду. При возникновении острой инфекции плод синтезирует IgM, а плацента выделяет адсорбирующие молекулы, которые фиксируют бактерии, простейшие и частично некоторые вирусы, не давая им проникать в околоплодные воды.

Кроме того, плацента синтезирует лизоцим, интерферон, цитокины. С 16-й недели гестации в печень плода продуцируется комплемент C2, C4. С 20-й недели гестации у плода функционирует свой собственный клеточный и гуморальный иммунитет. В ответ на воздействие инфекционного агента развивается воспалительная пролиферативная реакция, ограничивающая дальнейшее проникновение инфекции.

До 20-й недели внутриутробное инфицирование чаще всего приводит к генерализованному распространению инфекции и смерти плода.

Чем раньше инфицирован плод, тем его прогноз более неблагоприятен.

В подавляющем большинстве случаев возбудители инфекции проникают в плаценту, иногда даже вызывают воспалительную реакцию (плацентит), но далее к плоду не проходят, что свидетельствует о сильной защитной функции плаценты.

Снижение иммунологической защиты и/или отсутствие неспецифической резистентности к инфекции в материнском организме (стресс, переохлаждение, ОРВИ) могут вызвать генерализацию воспалительного процесса в плаценте (плацентит, дегидрит) и внутриутробное инфицирование плода.

Признаками ВУИ плода являются:

- многоводие;
- плацентарная недостаточность;
- ЗРП;
- гипоксия плода;
- неиммунная водянка плода;
- увеличение размеров живота (гепатоспленомегалия);
- наличие взвеси в околоплодных водах;
- поликистоз легких, почек плода;
- экзогенные фиброзные включения на папиллярных мышцах и створках клапанов сердца плода;
- расширение петель кишечника плода (гипоксия, энтерит);
- локальные признаки повреждения отдельных органов (кисты, кальцификаты в печени и селезенке и головном мозге плода).

Ультразвуковые признаки воспаления плаценты:

- увеличение ее толщины (рис. 1.9), наличие патологических включений (рис. 1.10);
- субамниотические кисты (рис. 1.11);
- контрастирование базальной пластинки;
- запоздалое созревание, не соответствующее гестационному сроку.

Второй триместр беременности является наиболее важным для диагностики больших и малых пороков развития у плода, которые часто обусловлены инфекцией.

Таким образом, особенности развития инфекционного процесса и внутриутробного инфицирования плода во II триместре беременности следующие:

- большой риск проникновения инфекционного агента восходящим путем от матери к плоду, минуя децидуальную оболочку матки, но повреждая амнион и хориальную оболочку плода;
- частым признаком воспаления плодных оболочек является многоводие;
- при проникновении инфекции к плоду возникает генерализация заболевания и особо тяжелые повреждения структур мозга (менингит, энцефалит, гидроцефалия, кисты мозга);
- обнаружение IgM в крови плода свидетельствует об инфицировании плода, так как иммуноглобулины этого класса материнского происхождения не проникают через плацентарный барьер.

**ВУИ в III триместре беременности.** Источником инфицирования для плода всегда является мать. У плода нет своей микрофлоры и его иммунокомпетентные клетки впервые сталкиваются с патогенной и условно-патогенной флорой, которая проникает различными путями из организма матери к клеткам фетальной зоны плаценты, оболочкам, в околоплодные воды.

Инфекционный агент контактирует только с механизмами защиты. В ответ на действие инфекционного агента у плода в позднем периоде внутриутробного развития возникают все признаки воспалительной реакции в сочетании с дистрофическими процессами. У инфицированного плода снижаются адаптационные и компенсаторные реакции в ответ на уменьшение маточно-плацентарного и плодово-плацентарного кровоснабжения.

В III триместре развития плод чаще всего инфицируется, заглатывая инфицированные околоплодные воды, или при непосредственном контакте с инфицированными тканями родовых путей в процессе прохождения по родовым путям матери.



**Рис. 1.9.** Ультразвуковая плацентография (выраженное увеличение толщины плаценты)



**Рис. 1.10.** Ультразвуковая плацентография. Патологические включения:

- а* — участки некроза с миксоидной дегенерацией;  
*б* — отложения фибрина и кальциноз по периферии катиледонов



**Рис. 1.11.** Субамниотические кисты плаценты

Иммунная система плода способна в определенной степени отграничивать распространение инфекции путем развития пролиферативных и экссудативных процессов.

Чаще развиваются не генерализованные инфекционные реакции, а локальные (энцефалит, гепатит, пневмония).

Наличие дисэмбриогенетических стигм у новорожденного свидетельствует о длительно персистирующей в организме плода инфекции, которая проникла к нему в ранний фетальный период.

Влияние инфекции в III триместре:

- признаки незрелости плода при доношенном сроке беременности;
- дисэмбриогенетические стигмы;
- затяжной адаптационный период;
- значительная потеря массы тела в раннем постнатальном периоде.

### АКУШЕРСКАЯ ТАКТИКА

Клинико-диагностический алгоритм и акушерская тактика при многоводии представлены на рис. 1.12.

**А.** Полигидрамнион — это ненормально большой объем околоплодной жидкости. Наблюдается у 0,5—2,8 % всех беременностей. Причиной для подозрения служит высота стояния дна матки, слишком большая для внутриутробного возраста плода. Живот может быть напряжен и болезнен при пальпации, крупные части плода пальпируются с трудом. При аускультации выслушивается отдаленное сердцебиение плода. Пациенты предъявляют жалобы на физический дискомфорт, одышку, отеки и уменьшение диуреза (давление перерастянутой матки на окружающие кровеносные сосуды и внутренние органы). При остром возникновении многоводия симптомы более тяжелые.

**Б.** Ультразвуковое исследование дает более точные результаты оценки объема околоплодной жидкости, чем измерение высоты стояния матки. Описано несколько техник, в том числе:

- субъективная оценка объема околоплодной жидкости;
- полуколичественное определение самого глубокого кармана (без пуповины) — объем амниотической жидкости считается нормальным, если самый глубокий эконегативный вертикальный карман имеет размеры 2—8 см:
  - при величине кармана 8—12 см диагностируют нерезко выраженное многоводие;
  - 12—16 см — умеренное многоводие;
  - > 16 см — тяжелое многоводие;
  - < 1 см — олигогидрамнион;
- четырехквadrантный амниотический индекс околоплодной жидкости, метод оценки объема околоплодных вод, позволяющий минимизировать возможность ошибки при обследовании.

Амниотический индекс — это сумма максимальных вертикальных карманов околоплодной жидкости (в см) во всех четвертях матки. Нормальный амниотический индекс после 20-й недели внутриутробного возраста колеблется от 5 до 20 см.

Общая классификация объема амниотической жидкости с использованием амниотического индекса:

- низкий — < 5 см (маловодие);
- нижняя граница нормы — 5—9 см;
- норма — 10—20 см;



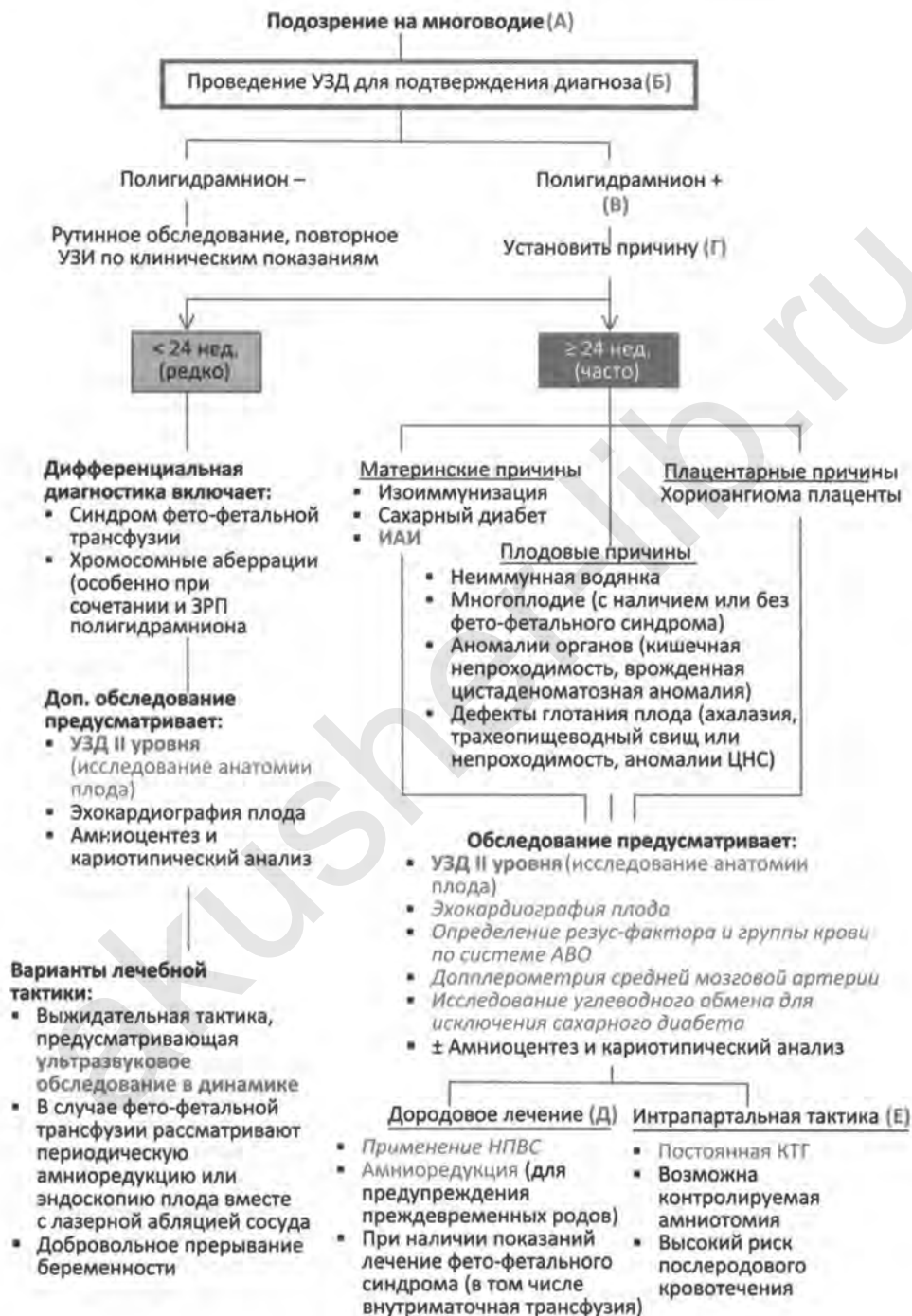


Рис. 1.12. Алгоритм акушерской тактики при многоводии

- верхняя граница нормы — 20—24 см;
- высокий — > 25 см.

**В.** Полигидрамнион в основном диагностируют с помощью ультразвука. Он определяется сонографическим методом при одноплодной беременности, если:

- общий объем околоплодной жидкости > 2 л;
- единый вертикальный карман  $\geq 8$  см;
- амниотический индекс > 95-го перцентиля для внутриутробного возраста или > 24 см для срока.

Для двуплодной беременности показательным считается вертикальный карман  $\geq 10$  см.

При пограничных ситуациях, проявляющихся относительным или умеренным многоводием, оценка объема околоплодных вод в значительной степени субъективизирована. Даже при УЗИ с вычислением индекса амниотической жидкости диагностическая ценность метода является низкой.

При подозрении на аномальное количество околоплодных вод важным диагностическим критерием является динамический контроль за темпами изменения их количества.

С помощью амниоскопии проводят трансцервикальный осмотр нижнего полюса плодного пузыря, что дает возможность определить цвет околоплодных вод, их консистенцию, выявить примесь мекония или крови, наличие хлопьев сыровидной смазки. Показаниями для этой диагностической процедуры являются подозрение на хроническую гипоксию плода, перенашивание беременности, изосерологическая несовместимость крови матери и плода. К противопоказаниям относятся воспалительные заболевания влагалища и шейки матки, предлежание плаценты.

Получить околоплодные воды для биохимического, гормонального, иммунологического, цитологического или генетического исследования можно с помощью амниоцентеза.

**Г.** Необходимо приложить все усилия для определения причины, что позволит определить прогноз для жизни плода, облегчить состояние матери и оценить риск преждевременных родов.

Дополнительное обследование беременной:

- переопределение резус-фактора и группы крови по системе АВО изосерологом;
- углубленное исследование углеводного обмена и консультация эндокринолога для исключения сахарного диабета;
- эхокардиография плода;
- обследование на инфекцию;
- консультация врача-генетика (биопсия хориона, плаценты, амниоцентез, кордоцентез).

Тем не менее в 50—60 % случаев многоводия найти причину не удастся.

**Методы исследования на наличие инфекции во время беременности.** Учитывая неспецифичность клинических проявлений ВУИ во время беременности, диагностика ее в большинстве случаев затруднена и возможна лишь в результате сочетания клинических и лабораторно-инструментальных методов исследования.

1. *Клинический метод:* клинические признаки при осложненном течении беременности, проявления инфекции у матери.

2. *Методы, позволяющие оценить состояние фетоплацентарной системы:*

- эхография (фетометрия, биофизический профиль плода, его тонус, количество околоплодных вод, зрелость плаценты);
- доплерография (оценка гемодинамики в маточно-плодово-плацентарном кровотоке);

- кардиотокография;
- компьютерная кардиоинтервалография.

### 3. Микробиологические и серологические исследования:

- микроскопическое исследование отделяемого из цервикального канала (повышенное содержание лейкоцитов, кокковая флора, признаки дисбиоза, грибковая флора);
- микробиологическое исследование отделяемого из цервикального канала (наличие анаэробных и аэробных бактерий, грибковой флоры);
- ПЦР-диагностика (геномы инфекционных агентов TORCH-комплекса, микоплазмы, уреоплазмы, хламидии);
- ИФА — обнаружение в сыворотке специфических антител к возбудителям (IgM, IgG, IgA в диагностически значимых титрах).

4. *Исследование хориона (биопсия хориона)* — культуральный метод, ПЦР-диагностика.

5. *Исследование околоплодных вод (амниоцентез)* — культуральный метод, ПЦР-диагностика. Показанием для данной диагностической процедуры чаще всего является необходимость цитогенетической диагностики хромосомных болезней. В более редких случаях амниоцентез выполняют при гипоксии плода, изосерологической несовместимости крови матери и плода, для оценки степени зрелости плода (по соотношению концентрации лецитина и сфингомиелина или по количеству безъядерных липидосодержащих «оранжевых» клеток), при необходимости микробиологического исследования околоплодных вод. Противопоказания — угроза прерывания беременности и инфицирования половых путей. Процедуру выполняют под ультразвуковым контролем, выбирая доступ в зависимости от расположения плаценты и плода. Среди осложнений этой манипуляции отмечаются преждевременное излитие околоплодных вод, преждевременные роды, ранение плода, отслойка плаценты, повреждение пуповины, ранение мочевого пузыря и кишечника матери, хориоамнионит.

6. *Исследование пуповинной крови плода (кордоцентез)* — культуральный метод, ПЦР-диагностика и специфический иммунный ответ (IgM) плода.

7. Морфологическое исследование плаценты, данные аутопсии. Проведенные патоморфологические исследования плацент в клинических наблюдениях с подозрением на ВУИ позволяют обнаружить явления патологической незрелости ворсинчатого дерева, гиповаскуляризацию терминальных ворсин, циркуляторные расстройства, инволютивно-дистрофические процессы почти в 100 % наблюдений.

8. *Клиническая оценка состояния новорожденного* (незрелость при доношенном сроке беременности, манифестация инфекционного заболевания, врожденные пороки развития).

**14** Перерастяжение матки может вызвать у беременной одышку или неподдающийся лечению отек нижних конечностей и вульвы. Оно также может быть причиной ПИОВ или преждевременных схваток и родов. Последнее обстоятельство может потребовать проведения эхографической цервикометрии. Если после аспирации околоплодных вод при сроке менее 24 нед. длина цервикального канала меньше 25 мм, может быть целесообразным наложение швов на шейку матки.

При остром многоводии, которое может развиваться за несколько часов или суток, беременность, как правило, прерывается досрочно, плод может погибнуть (декомпенсация плацентарной недостаточности, преждевременная отслойка плаценты, незрелость плода) или рождается с пороками развития, возможны угроза или разрыв матки.

При хроническом многоводии количество околоплодных вод увеличивается постепенно, прогноз беременности зависит от степени его выраженности и скорости нарастания.

тания. Матка напряжена, тугоэластической консистенции. Плод подвижен, отмечают его неустойчивое положение, затрудненную пальпацию частей плода, приглушенное сердцебиение. Решающее значение при диагностике многоводия имеет УЗИ.

Варианты дородового лечения ограничены. Нестероидные противовоспалительные препараты (например, индометацин) могут уменьшить выработку мочи плодом, но могут вызвать преждевременное закрытие артериального протока у плода, что приведет к легочной гипертензии. Удаление жидкости путем амниоцентеза дает кратковременный результат, так как обычно жидкость снова накапливается за 24—27 ч. Патогенетическая терапия (лазерная абляция анастомозирующего сосуда при синдроме фето-фетальной трансфузии или внутриутробное переливание крови при изоиммунизации или тяжелой анемии плода) может способствовать регрессии полигидрамниона.

Тактика ведения беременности зависит от срока гестации, степени тяжести и особенностей течения многоводия, состояния плода, наличия осложнений и эффективности терапии. При отсутствии выраженных расстройств кровообращения и дыхания у пациентки допускается сохранение беременности до срока рождения жизнеспособного плода. В случае острого многоводия при явлениях нарастающей сердечной декомпенсации необходимо досрочное родоразрешение.

**Е.** В антенатальном периоде многоводие может стать причиной неправильного положения и членорасположения плода. Нередким осложнением многоводия являются самопроизвольные аборт в поздние сроки и преждевременные роды, что объясняется прогрессирующим укорочением шейки матки. Часто отмечается ПИОВ, что может сопровождаться выпадением петель пуповины и мелких частей плода, а также приводить к преждевременной отслойке нормально расположенной плаценты в результате резкого уменьшения внутриматочного объема. Слабость родовой деятельности у пациенток с многоводием развивается часто (в 25 %), что объясняется снижением сократительной способности матки в связи с длительным ее перерастяжением. Роды могут осложняться кровотечением из-за отслойки нормально расположенной плаценты при амниотомии или излитии околоплодных вод. Многоводие может прогрессировать и способствовать развитию плацентарной недостаточности, хронической гипоксии и гибели плода. Контролируемая амниотомия может уменьшить частоту возникновения осложнений, вызванных резкой декомпрессией матки (таких как отслойка плаценты и выпадение пуповины).

Контролируемая амниотомия может уменьшить частоту возникновения осложнений, вызванных резкой декомпрессией матки (таких как отслойка плаценты и выпадение пуповины).

Показания к досрочному родоразрешению:

- острое многоводие;
- ухудшение состояния беременной или плода;
- признаки гипоксии плода;
- ЗРП.

## ПРОГНОЗ И ЛЕЧЕНИЕ

Прогноз зависит исключительно от этиологии многоводия. При умеренном или тяжелом многоводии наблюдают:

- преждевременные роды;
- ПИОВ;
- выпадение петель пуповины;
- преждевременную отслойку нормально расположенной плаценты;

- атонию матки и кровотечение в раннем послеродовом периоде;
- неправильное положение плода;
- примесь мекония в околоплодных водах;
- увеличение частоты абдоминального родоразрешения;
- низкую оценку по шкале Апгар через 5 мин после родов;
- макросомию.

При легкой и средней степени многоводия возможна выжидательная тактика, предусматривающая динамический эхографический контроль. При наличии симптомов тяжелого многоводия (например, одышка) пациент подлежит наблюдению в условиях стационара.

**Декомпрессионный амниоцентез.** Для лечения симптоматического многоводия используют амниоредукцию, риск развития осложнений при этой операции невелик. Повторные декомпрессии амниотической жидкости в объеме 2—4 л с интервалом 1—2 нед. — метод выбора для лечения многоводия во многих случаях. Более крупные объемы жидкости не следует удалять при одной процедуре, так как чрезмерная декомпрессия может привести к преждевременной отслойке плаценты.

**Амниотическая септостомия.** D. Berry [et al.] (1997) рекомендуют при синдроме фето-фетальной трансфузии с наличием многоводия и склеенных близнецов надрез амниотической перегородки (амниотическая септостомия) в дополнение к амниоцентезу для постоянного уравнивания между двумя амниотическими полостями. По данным авторов, эта техника может приводить к увеличению частоты выживаемости.

**Медикаментозная терапия.** Для снижения продукции мочи у плода и усиления поглощения жидкости легкими назначают индометацин, блокатор синтеза простагландинов. Амниотический объем жидкости может быть уменьшен в течение нескольких дней приема препарата матерью перорально по 25 мг 4 раза в сутки. Если многоводие имеет другую причину, кроме чрезмерной продукции мочи, например желудочно-кишечную обструкцию, терапия индометацином менее эффективна. Лучший выбор в этих случаях — повторный амниоцентез. Терапия индометацином противопоказана при синдроме фето-фетальной трансфузии, так как это еще больше усугубит олигурию у плода-донора.

Общие риски для плода — раннее сужение открытого артериального протока, умеренная ишемия миокарда и дисфункция папиллярных мышц. Эти осложнения обратимы, риск сужения протока возрастает с увеличением срока беременности, поэтому обязателен тщательный контроль состояния плода, и после 32 нед. беременности прием индометацина не рекомендуют. В настоящее время в литературе существует противоречивое мнение относительно увеличения риска развития некротического энтероколита и внутрижелудочковых кровоизлияний у новорожденных после приема матерью индометацина.

Малоэффективными считаются назначение постельного режима, ограничение приема жидкости/соли и стимуляции диуреза.

# ГЛАВА 2. ЦЕРВИКО-ВАГИНАЛЬНЫЕ ИНФЕКЦИИ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ

- 2.1. СГВ-инфекции
- 2.2. Бактериальный вагиноз
- 2.3. Вульвовагинальный кандидоз

## НОРМАЛЬНЫЙ БИОЦЕНОЗ ВЛАГАЛИЩА ВО ВРЕМЯ БЕРЕМЕННОСТИ, В РОДАХ, В ПОСЛЕРОДОВОМ ПЕРИОДЕ

Нормальная микрофлора родовых путей характеризуется большим разнообразием видов бактерий и подразделяется на облигатную (индигенную, резидентную), характерную для здоровых женщин, и факультативную/транзиторную (случайно занесенные из окружающей среды не патогенные, условно-патогенные и патогенные бактерии) части. Во время беременности под влиянием гормонов желтого тела слизистая оболочка влагалища значительно утолщается. Эластичность клеток промежуточного слоя увеличивается, синтез гликогена в них осуществляется с максимальной интенсивностью. Создаются благоприятные условия для жизнедеятельности лактобацилл (с подавляющим доминированием *L. crispatum* и *L. iners*). В то же время уменьшается количество бактериоидов и других неспорообразующих строгих анаэробов, а также аэробных грамположительных кокковидных и грамотрицательных палочковидных бактерий. Эти изменения достигают пика в III триместре беременности. Результатом этих изменений является создание и поддержание высокой колонизационной резистентности во влагалище по отношению к заселению его патогенными и условно-патогенными микроорганизмами, что способствует сохранению состояния здоровья женщины на оптимальном уровне. По мере прогрессирования беременности снижается численность транзиторных микроорганизмов и увеличивается количество облигатных.

Нормальной вагинальной микрофлоре присущи ферментативная, витаминообразующая, иммуностимулирующая и другие функции. Защитные свойства индигенной микрофлоры влагалища реализуются посредством следующих механизмов:

- блокирования рецепторов адгезии для посторонних микроорганизмов;
- конкуренции с патогенными микроорганизмами за пищевые субстанции;
- стимуляции подвижности эпителия слизистых и процесса его обновления на поверхности ворсинок;
- продукции короткоцепочечных жирных кислот, перекисей, бактериоцинов, лизоцима и других антимикробных субстанций;
- детоксикации ксенобиотиков (в том числе микробного происхождения) за счет их адсорбции или биотрансформации;
- индукции иммунного ответа по отношению к патогенным микроорганизмам;
- продукции стимуляторов иммуногенеза и активаторов фагоцитарной и ферментативной активности.

Уменьшение во влагалище количества бактерий, принадлежащих к нормальной микрофлоре женского полового тракта, приводит к снижению колонизационной резистентности влагалища и в результате этого — к избыточному размножению условно-патогенных микроорганизмов как экзогенного, так и эндогенного происхождения, что обуславливает формирование патологических синдромов у женщин.

Нарушения нормальной микрофлоры родовых путей представляют большую опасность для беременных женщин, так как способствуют прерыванию беременности, преждевременным родам, внутриутробному инфицированию плода и послеродовым осложнениям у матери.

Вагинальная микрофлора представляет собой не статическую, а изменяющуюся популяцию, в которой уровни определяемых типов микробов колеблются в пределах изменения условий в нише их обитания. По мере прогрессирования беременности, в связи с постоянными низкими показателями pH (3,8—4,2), создаются благоприятные условия для количественного увеличения таких микроорганизмов транзитной группы, как генитальные микоплазмы и дрожжевые грибы.

Морфофункциональные, физиологические и биохимические изменения в генитальном тракте беременной приводят к тому, что вагинальная микрофлора становится более однородной с выраженным доминированием лактобацилл, что снижает вероятность контаминации плода условно-патогенными микроорганизмами при его прохождении через родовые пути. Факторами, способствующими стабильности микрофлоры влагалища при беременности, могут быть отсутствие циклических гормональных флюктуаций, менструальных кровотечений, а также снижение сексуальной активности. Последующие роды приводят к существенным изменениям качественного и количественного состава микрофлоры влагалища. Современные исследования показали, что у большинства женщин роды провоцируют резкое, значительное и длительное (до 1 года) изменение микрофлоры влагалища с лактобациллярной до преимущественно анаэробной. Существенно увеличивается количество неспорообразующих грамотрицательных строгих анаэробов (преимущественно *Bacteroides spp.*, *Prevotella spp.*, *Porphyromonas spp.* и *Mobiluncus spp.*), эшерихий и снижаются уровни лактобактерий и бифидобактерий. Нарушения нормальной вагинальной микрофлоры способствуют развитию такого инфекционного осложнения, как послеродовый эндометрит. Эти резко наступающие изменения микрофлоры родовых путей, возможно, связаны с травмой родового канала, контаминацией влагалища кишечной микрофлорой, выделением лохий, значительным снижением уровня эстрогенов. Однако изменения микрофлоры в этих случаях являются транзитными, и в большинстве случаев к 6-й неделе послеродового периода вагинальная микрофлора восстанавливается до нормы.

Таким образом, установлено, что существует ряд факторов женского организма, которые контролируют и корректируют состав нормальной вагинальной микрофлоры. Вагинальная среда воздействует на микрофлору, обеспечивая условия для возможного присутствия в определенных количествах различных типов микроорганизмов.

## КОРРЕЛЯЦИЯ ИНФЕКЦИЙ ПОЛОВЫХ ПУТЕЙ И АКУШЕРСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ (ВОСХОДЯЩЕЕ ИНФИЦИРОВАНИЕ)

Распространение ИАИ, проявляющейся клинически, согласно определению, в виде повышения температуры во время родов и других клинических признаков, составляет от 1,4 % среди женщин с нормальной микрофлорой влагалища и до 3,7 % женщин с бактериальной флорой, указывающей на наличие БВ. Распространение бактериального заражения околоплодной жидкости среди женщин с преждевременными родами, с неповрежденными плодными оболочками, составляет от 10 до 20 % при более высоком уровне распространения заражения околоплодной жидкости, наблюдаемом среди женщин на ранних сроках беременности. Подобным образом число случаев заражения оболочек плодного пузыря организмами, населяющими наружные половые

органы, составляет от 20 до 60 % с наивысшим уровнем распространения, наблюдаемым на ранних сроках беременности.

**ИППП.** Заражение шейки матки такими организмами, как *Neisseria gonorrhoeae* или *Chlamydia trachomatis*, было признано фактором риска наступления преждевременных родов. Также в недавних докладах по исследованию влагалищных инфекций и преждевременных родов (VIP) было сделано предположение, что инфекция *Trichomonas vaginalis* является еще одним фактором риска наступления преждевременных родов и недостаточного веса плода, даже с учетом сопутствующего БВ или одномоментного заражения *C. trachomatis* или *N. gonorrhoeae*. Поскольку проверка на наличие *C. trachomatis* и *N. gonorrhoeae* стала стандартной процедурой в ходе наблюдения беременности, официально зафиксированные случаи инвазивного заражения верхних отделов половых органов данными возбудителями во время беременности встречаются редко. Несмотря на это, было обнаружено, что *N. gonorrhoeae* способна проникать в оболочку плодного пузыря и вызывать гистологический хориоамнионит. Поскольку *C. trachomatis* является облигатным внутриклеточным паразитом, она не встречается в околоплодной жидкости в свободном виде. Достоверно неизвестно, насколько часто *C. trachomatis* может вызывать заражение верхних отделов половых путей во время беременности. Обнаружение в историях болезней случаев с помощью использования методов определения ассоциаций путем ПЦР — а именно случаев, доказывающих возможность возникновения заражения верхних отделов половых путей этими организмами, — доказывает точку зрения многих исследователей: как гонококковые, так и хламидийные инфекции должны тщательнейшим образом исследоваться и подвергаться лечению во время беременности.

Были осуществлены многочисленные попытки обнаружить *T. vaginalis* в околоплодной жидкости женщины с неповрежденными околоплодными оболочками и в оболочках плодного пузыря, плаценте после родов. Несмотря на это, существует мало случаев, доказывающих, что *T. vaginalis* способны часто перемещаться в верхние отделы половых путей и вызывать их заражение во время родов.

**S. aureus.** При обнаружении этого микроорганизма во влагалище беременной женщины или родильницы его следует всегда рассматривать как патогенный и проводить соответствующее лечение.

**Респираторные патогены.** Респираторные патогены могут быть перемещены в половые пути посредством орально-генитального контакта или путем аутоинокуляции из ротовой полости женщины в область ее половых органов. Как было отмечено выше, *F. nucleatum* является одним из микроорганизмов, наиболее часто обнаруживаемых в околоплодной жидкости женщин с неповрежденными околоплодными оболочками. Хотя в некоторых случаях этот организм принадлежит к бактериальной флоре половых путей, он также является частью нормальной флоры ротовой полости. Было замечено, что *Haemophilus influenzae*, распространенный респираторный патоген, также служащий причиной воспаления тазовых органов, является причинным агентом заражения околоплодной жидкости даже при неповрежденных околоплодных оболочках. Этот патоген редко изолируется из влагалища, но он представляет большую опасность для ребенка. При подтверждении инфекции мать и ребенок сразу должны пройти курс лечения амоксициллином или цефалоспорином III поколения. *Actinomyces*, анаэробный грамположительный организм, который является причиной возникновения воспалений тазовых органов среди женщин, использующих внутриматочные противозачаточные средства, также, как выяснилось, может вызывать хориоамнионит у некоторых пациенток. Весьма вероятно, что некоторые микроорганизмы могут вызывать амнионит напрямую, путем диссеминированного распространения через кровоток. *Listeria monocytogenes* является одним из таких организмов.



**Уропатогены.** ББУ во время беременности издавна считалась фактором риска преждевременных родов. Более того, клинические и эпидемиологические данные показывают, что лечение с помощью антибиотиков (амоксциллин) может значительно уменьшить вероятность рождения недоношенного, с дефицитом веса ребенка женщинами с бессимптомной бактериурией. *Escherichia coli* является самым распространенным уропатогеном, обнаруживаемым во влагалищах беременных женщин; ее наличие выявляют в 10—25 % образцов влагалищной жидкости, взятых у женщин, обратившихся для наблюдения за беременностью. Хотя издавна считалось, что *E. coli* является главным возбудителем сепсиса новорожденных, предположение о том, что данный организм способен перемещаться вверх, чтобы вызвать заражение оболочек плодного пузыря и преждевременные роды, было признано совсем недавно. Одно из исследований показало, что обнаружение *E. coli* в оболочках плодного пузыря было явно связано с рождением ребенка на сроке до 34 нед. беременности. Также в ходе крупных эпидемиологических исследований было вынесено предположение, что высокая плотность колонизации влагалища *E. coli* связана с возросшим в два раза риском рождения плода с крайним дефицитом веса (менее 1500 г).

**СГА.** При выявлении этих возбудителей даже без клинической симптоматики требуется по меньшей мере десятидневный курс терапии антибиотиком из группы пенициллинов. СГА, возбудители послеродового сепсиса, к сожалению, получают все более широкое распространение. Они — главная причина случаев смерти родильниц после самопроизвольных родов и оперативного родоразрешения. Для новорожденных они, по-видимому, представляют не такую серьезную опасность, как для матери в послеродовом периоде, когда большие входные ворота облегчают проникновение и развитие инфекции.

**СГВ.** Как и *E. coli*, стрептококки группы В являются естественной составляющей влагалищной флоры 20—35 % беременных женщин, обращающихся для наблюдения беременности. СГВ могут стать опасными для ребенка, но для матери относительно безвредны. Особая проблема состоит в частом их обнаружении во влагалище и относительно редком у новорожденных (приблизительно около 1—3 %). До сих пор не установлены дополнительные факторы риска, по которым можно было бы распознать те случаи, когда ребенку угрожает наибольшая опасность, чтобы посредством своевременного лечения матери уменьшить концентрацию этих микроорганизмов.

СГВ могут проникать в оболочки плодного пузыря. Эта их способность считается тем самым механизмом, с помощью которого СГВ вызывают преждевременные роды. В одном из исследований, проведенном с участием 212 женщин, родивших ранее 34-недельного срока, СГВ были обнаружены в 7 % культур оболочек плодного пузыря, и при этом только в 2 % культур оболочек плодного пузыря среди женщин, родивших на сроках позже 34 нед. В ходе дальнейших исследований у  $\frac{2}{3}$  женщин с СГВ в оболочках плодного пузыря выявлялись гистологические проявления хориоамнионита.

Многие исследования зафиксировали способность СГВ проникать в неповрежденные околоплодные оболочки и вызывать острый амнионит, что в большинстве своем приводит к преждевременным родам. Как амнионит, так и преждевременные роды считаются фактором риска развития СГВ-сепсиса в первые семь дней жизни. Поскольку большинство младенцев с ранним началом СГВ-сепсиса заболевают в течение первых нескольких часов после рождения, в настоящее время предполагается, что многие из этих детей заражаются скорее в утробе матери, чем при прохождении через родовые пути. Этот путь заражения СГВ-сепсисом преобладает среди детей, рожденных раньше срока.

Во многих исследованиях колонизация СГВ определяется как фактор риска клинически установленного инфицирования околоплодных вод. В ходе одного из исследований было выявлено, что случаи возникновения клинически установленного амнионита отмечались в 3,5 раза чаще среди женщин, у которых наблюдалась колонизация СГВ, даже после устранения повреждения оболочки, увеличения продолжительности обследования внутренних органов, а также количества обследований влагалища в многомерной модели.

Применительно к СГВ имеет значение их количество, поэтому в отдельных случаях могут помочь экспресс-тесты, имеющие не очень высокую чувствительность. Вагинальные мазки больше подходят для подтверждения инфекции, чем цервикальные, по которым трудно достоверно оценить истинную концентрацию микробов. Вполне закономерно, что риск развития заражения околоплодной жидкости увеличивался соответственно увеличению плотности колонизации. Случаев амнионита было зафиксировано в три раза больше среди женщин с очень высокой плотностью колонизации СГВ (3+), в то время как среди женщин с более низкой плотностью колонизации (от 1+ до 2+) риск возникновения амнионита увеличился приблизительно в два раза. В ходе того же исследования было установлено, что развитие преждевременных родов было в какой-то степени более вероятным среди женщин с влагалищной инфекцией СГВ, хотя это сопоставление не являлось статистически значимым после многомерного регулирования.

Подтвердить наличие СГВ проще всего в культурах селективных питательных сред с последующим серотипированием. Несмотря на то что необходимость интранатальной пенициллиновой профилактики для женщин, чьи половые органы колонизированы СГВ, широко признана как одно из мероприятий, направленных на предотвращение раннего сепсиса новорожденных, вызванного СГВ, срочно требуются дополнительные исследования для установления более подробно связи между заражением СГВ нижних отделов половых органов и верхних половых органов.

## ДИАГНОСТИКА

Оптимальной тактикой диагностики вагинальных инфекций является комплексное дородовое исследование вагинальной флоры и своевременное устранение всех возбудителей, угрожающих беременности.

**Клиническая оценка белей.** Нормальные бели оформлены, белого цвета и лишены запаха. Если они имеют желтоватый оттенок, это говорит о повышенном уровне лейкоцитов или о небольшой примеси крови. Микроскопия белей, которые смешивают с 0,1 % раствором метиленового синего, очень быстро показывает, был ли желтый цвет обусловлен лейкоцитами или кровью. Если бели водянистые или пенистые, белой или сероватой окраски, то это свидетельствует о БВ. При комковатых белых белях без признаков воспаления влагалища следует думать о кандидозе в легкой форме.

**Значение pH.** Значение pH белей ниже 4,5 говорит о наличии большого количества лактобактерий. Ни один другой вид микроорганизмов не в состоянии так снизить pH влагалища. Если pH выше 4,5, это может свидетельствовать о бактериальных нарушениях, лейкоцитозе белей, которые, правда, потом становятся желтоватыми, или быть следствием антибиотикотерапии, в результате которой исчезает вагинальная микрофлора, что сразу видно по микроскопической картине. Значение pH выше 6 во время беременности говорит о ПИОВ и, кроме того, об атрофическом кольпите.

**Микроскопия.** Микроскопия вагинальной микрофлоры, которую лучше проводить окраской 0,1 % раствором метиленового синего в мокром препарате, также относится

к рутинному обследованию беременных. Раствор метиленового синего нельзя применять при подозрении на трихомониаз, или влажный препарат необходимо исследовать очень оперативно, так как часть трихомонад в метиленовом синем быстро погибает.

Окраска метиленовым синим также зависит от pH, т. е. чем нормальнее вагинальная микрофлора, тем хуже окрашиваются бактерии. Но при БВ с вариабельной картиной различных бактерий из-за высоко значения pH окраска бактерий всегда хорошая. Лактобактерии как часть нормальной микрофлоры представляют собой относительно крупные, неподвижные палочковидные бактерии. Поэтому они могут сильно варьировать по размеру и толщине. При больших лактобактериях провести микроскопическую идентификацию относительно просто, но при мелких формах это сделать сложнее. Здесь помогает значение pH. Если оно равно 4 и более при мелких палочковидных бактериях, то речь идет о лактобактериях.

С микроскопической и бактериологической точек зрения вагинальную микрофлору можно разделить на четыре группы:

- 1) чистая лактобактериальная микрофлора;
- 2) смешанная микрофлора (лактобактерии, кокки, мелкие палочковидные бактерии);
- 3) значительно нарушенная вагинальная микрофлора в форме БВ с диагностическими «ключевыми» клетками;
- 4) воспалительная реакция с лейкоцитозом.

В сомнительных случаях можно приготовить сухой мазок, который сначала высушивают на воздухе и потом окрашивают по Граму. Таким образом можно значительно лучше морфологически и по цвету дифференцировать различные виды бактерий.

Нативная микроскопия позволяет отличить нормальную микрофлору влагалища от незначительно или сильно нарушенной. Но нативная микроскопия не в состоянии идентифицировать отдельных возбудителей, которые имеют особое значение при беременности, таких как СГА или СГВ, гонококки, стафилококки и др. Это можно сделать посредством мазка, который потом в микробиологической лаборатории сеют соответственно на обычные и селективные среды.

Кровянистые выделения — не основание для отказа от микроскопии. Наоборот, в данном случае исследование еще важнее, так как в этих условиях еще сильнее нарушена микрофлора.

**Аминотест.** Аминотест для выявления анаэробов при БВ показан тогда, когда диагноз нельзя точно поставить по значению pH и микроскопической картине. Добавление 1—2 капель 10 % раствора едкого калия обычно усиливает характерный «рыбный» запах.

**Микробиологическое исследование.** В настоящее время определено, что микрофлора родовых путей включает в себя грамположительные и грамотрицательные аэробные, факультативно-анаэробные и облигатно-анаэробные микроорганизмы. Отделяемое влагалища в норме содержит 108—1010 микроорганизмов в 1 мл, при этом аэробные бактерии составляют 105—108, анаэробные — 108—109 КОЕ/мл. Доминируют в микробном пейзаже влагалища и шейки матки лактобактерии. Перекись-продуцирующие лактобактерии преобладают во влагалище здоровых женщин, составляя около 90—95 % всех микроорганизмов, их количество достигает 106—108 КОЕ/мл.

К микрофлоре *Doderlein*, кроме лактобактерий, относятся также бифидобактерии. У беременных женщин бифидобактерии встречаются чаще, и этот факт расценивается как реакция на отсутствие или угнетение лактобактерий. Так же как и у небеременных женщин, у части беременных физиологический микробиоценоз влагалища может состоять не из лактобацилл, а из спектра преимущественно анаэробных микроорганиз-

мов, таких как представители родов *Gardnerella*, *Atopobium*, *Prevotella*, *Peptoniphilus*, *Finegoldia*, *Megasphaera*, хотя среди беременных женщин такой тип микробиоценоза встречается значительно реже. Однозначного ответа, связан ли такой тип микробиоценоза с повышенным риском осложнений беременности (ИАИ, преждевременные роды, ПЭ), на сегодняшний день нет, полученные данные крайне противоречивы.

Результаты количественного анализа показывают, что в целом анаэробные организмы преобладают над аэробными и факультативно-анаэробными. Среди аэробных бактерий наиболее часто выявляются дифтероиды, стафилококки, стрептококки, а среди анаэробных — лактобактерии, бифидобактерии, пептострептококки, превотеллы и бактероиды.

В целом спектр бактериальных изолятов, выделенных из урогенитального тракта у женщин, чрезвычайно широк и представлен в табл. 2.1.

Таблица 2.1. Микроорганизмы, выделяющиеся из урогенитального тракта женщин

Микроорганизм	Частота выделения*	Способность вызывать заболевание**
<i>Acinetobacter spp.</i>	Б	2
<i>Actinomyces spp.</i>	Б	2
<i>Alcaligenes spp.</i>	В	2
<i>Aspergillus spp.</i>	В	1
<i>Bacillus spp.</i>	В	2
<i>Bacteroides spp.</i>	А	2
<i>Blastomyces dermatidis.</i>	В	3
<i>Brugia spp.</i>	В	3
<i>Campylobacter spp.</i>	В	2
<i>Candida spp.</i>	Б	2
<i>Chlamydia spp.</i>	Б	2
<i>Clostridium spp.</i>	А	2
<i>Corynebacterium spp.</i>	Б	2
<i>Cryptococcus spp.</i>	В	2
<i>Enterobacteriaceae</i>	А	2
<i>Enterobius vermicularis</i>	Б	2
<i>Enterococcus spp.</i>	Б	2
<i>Flavobacterium spp.</i>	В	2
<i>Fusobacterium spp.</i>	Б	1

Окончание табл. 2.1

Микроорганизм	Частота выделения*	Способность вызывать заболевание**
<i>Gardnerella vaginalis</i>	Б	2
<i>Geotrichum candidum</i>	В	1
<i>Haemophilus ducreyi</i>	Б	3
<i>Lactobacillus spp.</i>	А	1
<i>Leptotrichia interrogans</i>	В	3
<i>Listeria spp.</i>	В	2
<i>Mobiluncus spp.</i>	Б	2
<i>Moraxella spp.</i>	Б	1
<i>Mycobacterium spp.</i>	Б	2
<i>Mycoplasma hominis</i>	Б	2
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	Б	3
<i>Neisseria meningiti</i>	В	3
<i>Peptostreptococcus spp.</i>	Б	1
<i>Porphyromonas spp.</i>	А	2
<i>Prevotella spp.</i>	А	2
<i>Propionibacterium spp.</i>	Б	1
<i>Pseudomonas spp.</i>	Б	2
<i>Saccharomyces spp.</i>	Б	1
<i>Staphylococcus spp.</i>	А	2
<i>Torulopsis glabrata</i>	Б	2
<i>Treponema pallidum</i>	Б	3
<i>Trichomonas vaginalis</i>	Б	3
<i>Ureaplasma urealyticum</i>	Б	1

\* А — обычно выявляются в исследуемом материале; Б — периодически выявляются в исследуемом материале; В — изредка выявляются в исследуемом материале.

\*\* 1 — если присутствуют, то практически никогда не вызывают заболевание; 2 — если присутствуют, то иногда могут вызывать заболевание; 3 — если присутствуют, то обычно вызывают заболевание.

Значимость влагалищных культур при определении риска заражения верхних отделов половых путей во время преждевременных родов. Хотя многие влагалищные микроорганизмы способны проникать в верхние отделы половых путей и вызывать заражение оболочек плодного пузыря, амнионит и ПЭ, значимость влагалищных культур для определения этиологии этих инфекций остается невыясненной. Поскольку у многих женщин потенциальные патогены наличествуют в качестве составляющих нормальной флоры, обычный анализ на присутствие патогенов в половых органах для прогнозирования заражения верхних отделов половых путей является неэффективным. Все беременные женщины должны быть при первом же визите обследованы на наличие *N. gonorrhoeae* и *S. trachomatis*. Если женщины поступают с угрозой преждевременных родов или в прошлом перенесли их, то может быть желательной проверка на наличие БВ. В качестве дополнения взятие влагалищного/ректального мазка на определение наличия СГВ, безусловно, оправдано на сроках от 35 до 37 нед. беременности с целью назначения интранатальной антибиотикопрофилактики для предотвращения раннего СГВ-сепсиса. Поскольку на данный момент существует мало данных, на основе которых можно предполагать, что введение антибиотиков способно уменьшить осложнения, связанные с высокой плотностью колонизации влагалища *E. coli*, вероятно, определение дополнительных культур в случае с *E. coli* не принесет преимуществ.

## АКУШЕРСКАЯ ТАКТИКА

Клинико-диагностический алгоритм и акушерская тактика при инфекции нижних половых путей во время беременности представлены на рис. 2.1.

Инфекции нижних половых путей включают:

- бактериальный вагиноз — данное заболевание не является инфекцией, передающейся половым путем;
- трихомониаз;
- гонореею;
- хламидиоз.

**А** Факторы риска инфекций нижних половых путей включают наличие многочисленных сексуальных партнеров, отсутствие барьерных методов контрацепции, другие инфекции, передающиеся половым путем, употребление наркотиков, диабет, партнера высокого риска, позднее взятие на диспансерный учет беременной или его отсутствие.

**Б** Инфекции нижних отделов половых путей сопутствуют повышению риска преждевременных родов, особенно в том случае, если они проявляются клинически. Тем не менее точно не установлено, что лечение снижает этот риск. Помимо риска преждевременных родов, инфекции нижних половых путей представляют собой большой риск для плода в период его внутриутробного развития. В ряде случаев являются причиной восходящей ВУИ. При выявлении при родах такие инфекции (хламидиоз, гонорея) могут вызвать у новорожденных конъюнктивит и пневмонию.

**В** У большинства беременных женщин инфекции нижних половых путей протекают бессимптомно (особенно хламидиоз, гонорея и БВ). Тем не менее они могут проявляться зудом наружных женских половых органов, болью или жжением, которые могут усиливаться после мочеиспускания и полового акта (в связи с изменением pH влагалища). Также могут присутствовать выделения из влагалища и симптомы дизурии. Гонорея может проявляться анальным или фарингеальным дискомфортом. Системные проявления (субфебрильная температура, недомогание, усталость, тошнота, боль в животе) являются редкими и должны побудить к поиску альтернативных диагнозов. Исключением является распространение инфекции гонококка, которая может проявляться лихорадкой, ознобом, небольшими гнойничковыми поражениями кожи, а также артритом коленных суставов, запястья и щиколоток.

## Инфекция нижних половых путей во время беременности

- Определить факторы риска инфекций нижних половых путей (А)
- Оценить степень риска для матери и плода (Б)

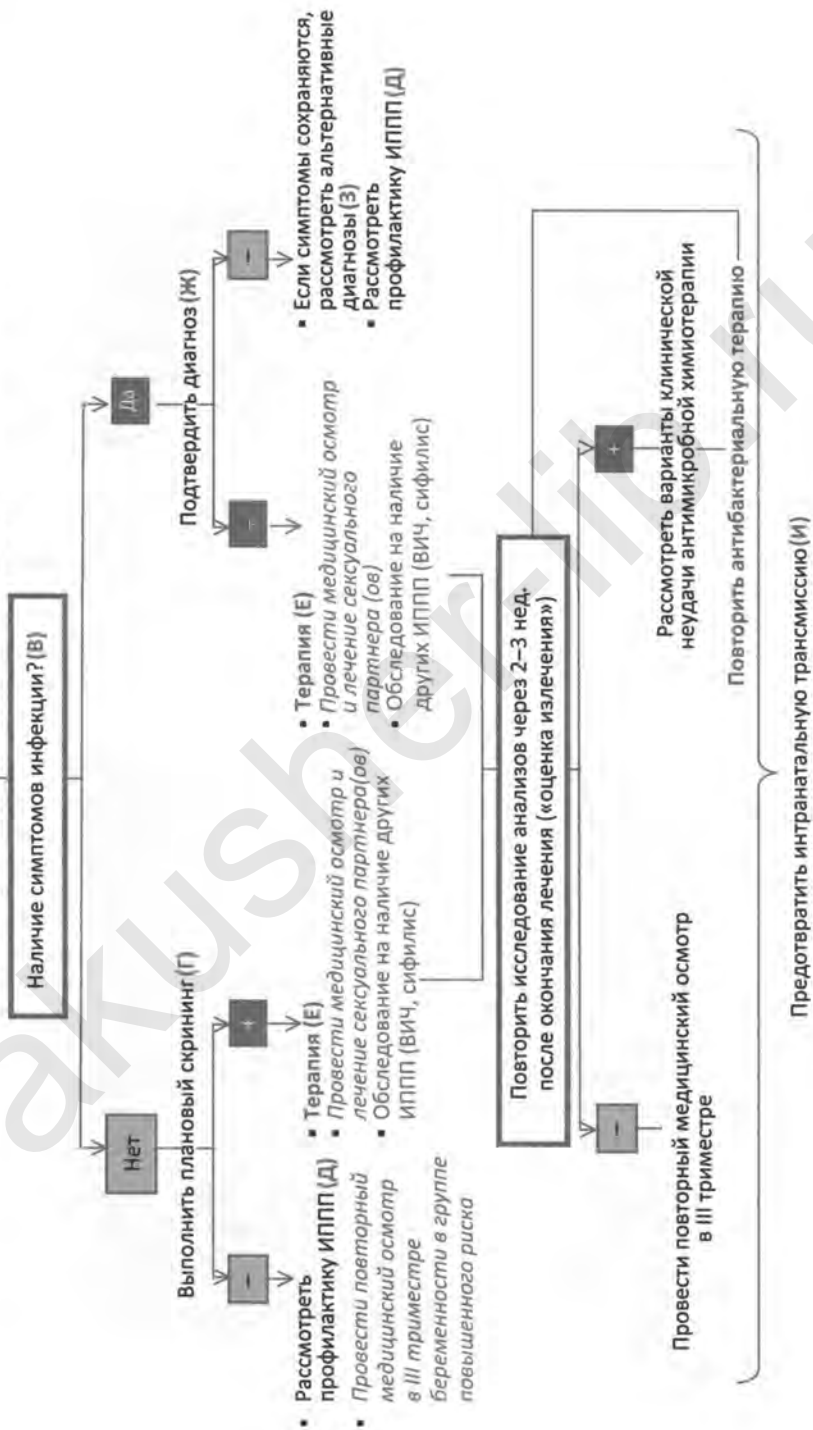


Рис. 2.1. Алгоритм акушерской тактики при инфекции нижних половых путей во время беременности

**Г** Поскольку хламидиоз и гонорея часто протекают бессимптомно и могут ante-/интранатально инфицировать плод, необходимо обследовать всех беременных женщин на наличие этих двух инфекций во время их первого посещения врача. Женщин группы высокого риска необходимо повторно обследовать в III триместре беременности. Доступно разнообразие скрининговых тестов, в том числе:

- молекулярно-биологические методы (ПЦР);
- методы обнаружения антигена (например, энзимсвязанный иммуносорбентный анализ) или исследование антител, конъюгированных с флуоресцеин-5-изотиацианатом;
- цитологическое окрашивание;
- культуральные методы, использующие среду селективной культуры.
- ИФА наиболее часто используется среди населения с низким уровнем риска. Регулярное обследование на БВ и трихомониаз не рекомендуется.

**Д** Меры профилактики ИППП включают в себя предотвращение незащищенного полового акта, рутинное применение барьерных методов контрацепции и прекращение злоупотребления наркотиками.

**Е** Спецификация лечения зависит от инфекции:

- БВ — клиндамицин 2 % вагинальный крем ежедневно 7 дней в начале беременности и метронидазол 500 мг перорально два раза в сутки или клиндамицин 900 мг перорально два раза в сутки 7 дней во второй половине беременности (антибиотикотерапию можно отложить в I триместре, если беременность у женщины протекает бессимптомно);
- трихомониаз — метронидазол 375—500 мг перорально два раза в сутки 7 дней (альтернативное лечение включает в себя метронидазол 2 г перорально 1 дозу или вагинально метронидазол/клотримазол, но показатель неэффективности при этом намного выше);
- гонорея: цефиксим 400 мг перорально 1 доза или цефтриаксон 500 мг внутримышечно 1 доза (если у пациентки есть аллергия на пенициллин, применяется спектиномицин 2 г в/м 1 доза), хинолоны противопоказаны при беременности;
- хламидиоз: амоксициллин 500 мг перорально три раза в сутки 7 дней, эритромицин 500 мг перорально четыре раза в день 7 дней или азитромицин 1 г перорально 1 доза (местное лечение является неполноценным).

**Ж** Результаты исследования брюшной полости, как правило, в пределах нормы. Осмотр при помощи зеркал может выявить цервикальную эритему (красная, воспаленная «клубничкоподобная» шейка матки свидетельствует о наличии хламидиоза) и/или шеечно-влагалищный секрет консистенции от жидкой и зловонной (БВ) до слизистогнойной (гонорея, хламидиоз), а также пенистой желто-зеленого цвета с неприятным «рыбным» запахом (трихомонады) (рис. 2.2).

Необходимо провести дополнительные лабораторные исследования, чтобы подтвердить наличие гонореи или хламидиоза. Подтверждение трихомониаза требует исследования влажного мазка шеечно-влагалищного секрета, показывая подвижные, жгутиковые, грушевидные формы организмов. БВ является клиническим диагнозом, который требует по крайней мере два из следующих критериев: положительный влажный препарат с наличием ключевых клеток, снижение количества лактобактерий, положительный тест на бактериальный вагиноз («рыбный» запах) при добавлении смеси с гидроксидом калия и уровень pH влагалища > 4,5.

**З** Альтернативные диагнозы включают:

- инфекции мочевыводящих путей;
- подтекание околоплодных вод;



- неспецифический цервицит;
- герпес;
- инфекции, вызванные кандидозными дрожжами.

**И.** Все дети должны получать эритромициновую мазь, которая наносится на конъюнктиву в течение 1 ч после рождения, чтобы предотвратить конъюнктивит, вызванный хламидиозом или гонореей.



**Рис. 2.2.** Пенные выделения при трихомонадном кольпите (а), «клубничкоподобная» шейка матки при хламидийной инфекции (б)

## СГВ-инфекции

## 2.1

### ОБЩИЕ ПОЛОЖЕНИЯ И ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Стрептококки группы В давно известны как возбудители мастита коров и мелкого рогатого скота, в связи с чем и получили название маститных стрептококков (*Streptococcus agalactia*). Как только Rebecca Lancefield (1928, 1933) обеспечила основание для классификации, которая была независима от типа гемолиза и метаболизма определенных субстратов углевода, СГВ был обнаружен в человеческой носоглотке и верхних дыхательных путях, так же как в нормальной флоре женских половых путей. Случайно организмы обнаруживались и на коже. До 1937 г. этот микроорганизм рассматривался как комменсал человека, пока R. M. Fry в 1938 г. не сообщил о семи случаях заболеваний и трех летальных исходах среди родильниц, связанных с СГВ-инфекцией. С 60-х гг. этот вид как патоген человека изредка начали выделять при самых различных нозологических формах инфекции: эндокардите, пиелонефрите, менингите, пневмониях, абсцессе, перитоните, родовом сепсисе, сепсисе новорожденных, фарингите и т. д. В течение 70-х и 80-х гг. СГВ становятся одними из частых возбудителей инфекционно-воспалительных инфекций у новорожденных и матерей в США и Западной Европе.

В начале 90-х гг. в нашей стране также появляются первые публикации о роли этого вида стрептококка в патологии беременности и при гнойно-воспалительных заболеваниях новорожденных. До настоящего времени официальной регистрации заболеваний, вызываемых этим микроорганизмом, в Российской Федерации не проводится.

Основным источником СГВ, вызывающего инфекции у новорожденных, являются мочеполовые пути матери. Желудочно-кишечный тракт может быть первичным местом колонизации, так как ректальное носительство превышает вагинальное. Многие авторы полагают также, что микроб передается половым путем.

Имеется прямая корреляция между тяжестью вагинального носительства и частотой передачи инфекции младенцу. Влагалищное носительство СГВ не очень стабильно, хотя ректальное носительство представляется еще менее стабильным. Поэтому обнаружение СГВ в вагинальном мазке в начальной стадии беременности является недостаточным прогностическим показателем носительства в начале родов, но выявление СГВ одновременно в вагинальном и ректальном мазках — гораздо более надежный показатель носительства.

Существуют убедительные свидетельства того, что СГВ может распространяться в больничных условиях; имеются достоверные сообщения о том, что данный микроб вызывает нозокомиальную инфекцию. Позднее заболевание также может быть результатом внутрибольничной инфекции, однако имеются лишь ограниченные данные о том, что инфицирующие микробы имеют какой-либо иной источник, кроме матери. Поздний сепсис может быть в ряде случаев вызван микробами СГВ, источниками которых являются мать или другие наиболее близкие члены семьи. Мать может быть «ректальным» или «респираторным» носителем, но она передает возбудителя младенцу только в условиях повторной экспозиции после рождения. У членов семьи нередко выделяется один и тот же штамм микроба.

### ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОФИЗИОЛОГИЯ

Бета-гемолитический стрептококк группы В является грамположительным кокком, который растет в цепочках *in vitro* и *in vivo*. Стрептококки этого вида, согласно современной номенклатуре по определителю Bergay, входят в род *Streptococcus*, се-

мейство *Streptococcaeae*. В основе современной классификации стрептококков лежит деление на серологические группы по классификации Ленсфильда. *S. agalactiae* отнесены к серогруппе В и являются ее единственными представителями. СГВ — неоднородная популяция, состоящая из ряда серотипов и их сочетаний. В настоящее время выделено 9 серотипов, обозначаемых римскими цифрами: I, II, III, IV, V, VI, VII, VIII. Тип I разделен на подтипы Ia и Ib. Классическая вирулентность, замеченная со стрептококками группы А, не найдена среди организмов СГВ. СГВ функционирует как условно-патогенный организм, патогенность которого обычно связывается с некоторой альтерацией вирулентности штамма.

Место обитания патогена — организм человека, крупный и мелкий рогатый скот, возможность передачи его от животных к человеку и наоборот не доказана. Локализация СГВ у человека — ЖКТ (толстая кишка), влагалище, уретра, иногда микроорганизм может колонизировать зев. Факторы патогенности: способность к адгезии и инвазии, устойчивость к фагоцитозу, гемолизин, гиалуронидаза, пептидаза (нарушает хемотаксис полиморфноядерных лейкоцитов к месту инфекции СГВ).

### ИНФЕКЦИЯ, ВЫЗВАННАЯ СГВ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ

СГВ обитают в мочеполовом тракте или нижних отделах кишечника 10—30 % женщин (бессимптомная бактериальная колонизация влагалища и перианальной области). Заболевания, вызванные СГВ, часто имеют стертую клиническую картину и незаметны до родов. При инфекции у новорожденного или недоношенного ребенка («ранняя атака») СГВ практически всегда происходят из ректовагинальной флоры матери.

Носительство СГВ во влагалище и мочевыводящих путях часто бывает связано с рядом осложнений акушерского характера, прежде всего с первичным разрывом плодных оболочек и преждевременными родами. Внутриматочная СГВ-инфекция также является причиной мертворожденности. Амниотическая жидкость — прекрасная «культуральная среда» для микробов, которые, по-видимому, могут проходить через амниотическую мембрану, даже не имеющие макроскопически заметных поражений.

**СГВ-носительство.** Носительство СГВ часто сочетается с рядом клинических симптомов: покраснением вульвы, ороговением эпителия слизистой оболочки влагалища, гнойным влагалищным отделяемым и повышением рН влагалища (более 5,0). Основным резервуаром СГВ в организме женщины является прямая кишка, откуда происходит контаминация влагалища. Колонизация влагалища, как правило, происходит асимптоматично и сопровождается развитием типоспецифического иммунитета с нарастанием его активности по мере увеличения возраста женщин. Это отчасти объясняет более частое выделение СГВ у женщин молодого возраста по сравнению с лицами старшего возраста.

Судя по последним сообщениям, коэффициент вагинального носительства обычно составляет от 15 до 30 %. Эти цифры, по-видимому, сходны в Европе и США, несмотря на различия в частоте развития инфекции. Беременные женщины могут непрерывно, периодически или временно колонизироваться СГВ. Предварительные данные предполагают, что приблизительно одна треть колонизированных женщин бактериально положительна на протяжении всей беременности, другая треть имеет переходное влагалищное микробное обсеменение, а у другой трети — непосредственный клиренс СГВ во время родоразрешения. Структура микробного обсеменения находится под влиянием многих факторов. Женщины с двумя или больше прерываниями беременности в анамнезе имеют тенденцию более часто колонизироваться, чем первородящие или повторнородящие. Уровень бактериальной изоляции увеличен среди женщин из групп с более низким социально-экономическим положением, первородящих

старшего возраста с пониженной способностью к деторождению, у женщин, имевших многочисленных половых партнеров в последние 12 мес. до беременности и с кандидозной колонизацией слизистой оболочки влагалища.

Колонизация беременных СГВ часто сопряжена с рядом осложнений:

- самопроизвольные аборты;
- преждевременные роды;
- ПИОВ и длительный безводный период;
- хориоамнионит;
- малый вес новорожденных;
- мертворожденность;
- инфекционные осложнения матери и новорожденного.

**Пуэрперальная инфекция, инфекция половых путей.** В то время как СГВ являются эндогенными бактериями для женских половых путей, при определенных условиях они могут проявлять высокую патогенность. Они являются одной из самых частых причин хориоамнионита, послеродовой и раневой инфекции, материнского и неонатального сепсиса. СГВ могут функционировать в полимикробном послеродовом эндометрите как элемент анаэробной прогрессии. В США частота эндометрита, вызванного СГВ, составляет 12 на 1000 родов, а СГВ-бактериемия у матери наблюдается в 0,8 из 1000 родов (Institute of Medicine, 2005). Симптомами этого осложнения являются: повышение температура тела, слабость, болезненность матки, лихорадка и наличие характерных выделений из половых путей. При наличии подобных проявлений у рожениц возможно развитие тяжелой инфекции и у новорожденных, что требует настороженности от педиатров. Заболевание у матери обычно протекает в менее тяжелой форме, чем у новорожденных. Риск эндометрита и бактериемии при родоразрешении путем операции кесарева сечения повышается. При бактериемии в послеродовом периоде СГВ обнаруживают в 20 % случаев.

При определенных условиях СГВ, так же как СГВ группы А, могут вызывать некротический фасциит. Острый эндокардит и пневмония наблюдались после септического аборта или других форм послеродовой инфекции, заканчивающихся длительным сепсисом. В литературе описаны два летальных случая острого СГВ-эндокардита с прогрессирующим аортальным вальвулитом.

**СГВ-ассоциированный вагинит.** СГВ входят в состав микрофлоры влагалища у 20 % беременных. Однако если они становятся преобладающими микроорганизмами, например, единственными присутствующими во флоре, то вызывают особый вид вульвовагинита.

Клиническая картина:

- интенсивно развивается эритема, не намного отличная от той, что наблюдается при кандидозе;
- возникают болезненные ощущения при прощупывании вагинальных тканей;
- окраска вагинального экссудата по Граму выявляет только грамположительные кокки.

Организм положительно реагирует на лечение ампициллином.

**Инфекции мочевых путей.** Инфекции мочевых путей стрептококковой этиологии вызваны почти исключительно группами В и D (в настоящее время энтерококки). Из 205 СГВ-изолятов экстрареспирационных инфекций 32 % были из мочи. Повсеместно отмечается удивительно высокий уровень инфекций мочевых путей из-за СГВ. Инфекция хорошо отвечает на ампициллин.

Частота ПИОВ и преждевременных родов составляла 35 и 20 % соответственно в отличие от 15 и 8,5 % у беременных без бессимптомной бактериурии СГВ. Пять случаев сепсиса СГВ у новорожденных (четыре из которых умерли) встречались в потомстве женщин с положительными бактериологическими исследованиями

мочи. Степень обсемененности  $\geq 10^5$  КОЕ/мл мочи имеет большее прогностическое значение, чем количественные исследования влагалищной распространенности СГВ.

**Перинатальное микробное обсеменение, сепсис и менингит.** Присутствие СГВ в урогенитальном тракте беременных создает реальную угрозу возникновения инфекции у новорожденного. Так, у половины новорожденных, родившихся у разных матерей, колонизированных СГВ, наблюдается колонизация кожи или слизистых оболочек этим стрептококком. Колонизация происходит внутриутробно или интранатально. Вертикальное заражение ребенка происходит в процессе родов примерно в 50 % случаев. Коэффициент поражения 2/1000 живорожденных детей возрастает до 41/1000 при наличии клинических факторов рисков, таких как недоношенность, амниорексис, повышение температуры у матери во время родов. Риск заболевания доношенного новорожденного-носителя составляет 0,5—1 % (максимально до 2 %); риск повышается у недоношенных детей на 15—20 % (40 %), при сильной недоношенности (< 28 нед. беременности) он достигает 100 %.

Выраженные нарушения частоты сердцебиения у плода в первом периоде родов характерны для врожденной СГВ-пневмонии, однако, по данным ретроспективного исследования, нестрессовый тест не имеет какого-либо значения для диагностики врожденно-го сепсиса. Сепсис, вызванный СГВ, ассоциировался с развитием метаболического ацидоза как в опытах на животных, так и в исследованиях у новорожденных, что позволяет предполагать снижение уровня pH в артериальной крови пуповины плодов при развитии заболевания до рождения; это нашло свое подтверждение в дальнейших исследованиях, выявивших, что метаболический ацидоз средней степени выраженности при рождении может служить индикатором повышенного риска ВУИ.

Спектр клинических симптомов, обусловленных СГВ-инфекцией, в перинатальном периоде очень широк. Он варьирует от септического выкидыша до транзиторной, асимптоматической бактериемии.

Различают две формы заболевания новорожденных (табл. 2.2):

- 1) ранняя форма неонатальной СГВ-инфекции («ранняя атака», *early-onset neonatal disease*);
- 2) заболевание, развивающееся позже («поздняя атака», *late-onset neonatal disease*).

Таблица 2.2. Дифференциальная диагностика двух клинических форм неонатальной СГВ-инфекции

Клиническая характеристика	«Ранняя атака»	«Поздняя атака»
Манифестация	В первые 5—7 дней жизни (75—90 % случаев в первые сутки жизни)	Проявляется после 7—10-го дня жизни
Орган-мишень	Легкие	ЦНС
Клиническая картина	Респираторный дистресс-синдром, апноэ, пневмония	Менингит, выбухание родничков и приступы тонико-клонических судорог
Факторы риска	Малые к сроку или недоношенные младенцы, ранний преждевременный разрыв плодных оболочек, ПЭ, послеродовая лихорадка	До 50 % горизонтальной (нозокомиальной) инфекции
Частота	3,0—4,2/1000 живых новорожденных	0,5—1,0/1000 живых новорожденных

**Раннее заболевание новорожденного.** По определению болезнь с ранним началом характеризуется как заболевание, проявляющееся в первые 5—7 дней жизни, при этом до 90 % случаев оно выявляется в первые 24 ч жизни (чаще в первые 6-12 ч. после рождения). Наиболее частой клинической картиной в этих случаях бывает комплекс поражений дыхательных путей (респираторный дистресс-синдром, апноэ, пневмония), нередко сопровождающийся признаками септицемии. На долю пневмонии приходится около 80 % «ранних атак» СГВ-инфекций (рис. 2.3).



**Рис. 2.3.** Рентген грудной клетки у новорожденного с СГВ-пневмонией при «ранней атаке». Рентгенографические проявления не специфичны (необходимо проведение дифференциальной диагностики с респираторным дистресс-синдромом новорожденного, аспирацией мекония, аспирацией желудочного содержимого, легочным кровотечением и т. д.)

У новорожденных часто возникают сепсис, пневмония или нейтропения с высоким уровнем смертности или остаточных явлений. СГВ — основные бактерии — возбудители сепсиса у новорожденных. В США каждый год происходит приблизительно 8000 случаев сепсиса с ранним началом у новорожденных. Заражение при этой форме инфекции происходит внутриутробно перед родами через разорванную стенку плодного пузыря или интранатально при прохождении плода по родовому каналу, колонизированному СГВ. Чтобы вызвать инфекцию у новорожденного, стрептококки группы В сначала должны преодолеть барьеры слизистой оболочки. Этому проникновению способствует способность стрептококков группы В прилипать к эпителиальным клеткам. Кожа, поврежденная при мероприятиях интенсивной терапии (интубации, искусственной вентиляции легких, отсасывании слизи, центральным катетером), может в отдельных случаях ускорять инвазию.

Начальные симптомы обычно проявляются в течение первых 12 ч после рождения и включают в себя нарушение дыхания, апноэ, понижение артериального давления и синдром ДВС. Это состояние может иметь очень четкое сходство с клинической картиной и рентгенологическими признаками респираторного дистресс-синдрома. Коагулопатия потребления с петехиями и кожными кровотечениями является поздним симптомом. Летальные исходы обычно наблюдаются в первые 12—24 ч после рождения. Неонатальные признаки возможной рано развивающейся формы СГВ-болезни следующие:

- идентификация грамположительных кокков в желудочных аспиратах;
- низкое пиковое дыхательное давление при искусственной вентиляции легких;
- повторные эпизоды переходной шоковой асфиксии в первые 24 ч жизни.

Окончательный диагноз неонатальной СГВ-болезни зависит от опять же бактериологической идентификации.

Рано развивающаяся форма является прежде всего осложнением недоношенных новорожденных, возможно, потому, что синдром инфекции амниона, вызванный стрептококками группы В, приводит у матери к преждевременным родам. Чем незрелее плод, тем чаще стрептококковая инфекция протекает в виде сепсиса. У доношенных новорожденных, напротив, речь идет скорее о пневмонии, которую часто не удается отличить от синдрома одышки. Главные факторы риска для индукции болезни:

- малые к сроку или недоношенные младенцы;
- незрелость легочной ткани;
- длительный безводный период ( $\geq 12$  ч).

Если присутствует один или более факторов риска, уровень болезни составляет — 7,6/1000 живых новорожденных. Если факторы риска отсутствуют, уровень — 0,6/1000 живых новорожденных. Показатель заболеваемости для новорожденных, беременность которых была больше чем 37 нед. и длительность безводного периода составила меньше чем 12 ч, является приблизительно 1/1000 живых новорожденных; однако, если встречается интранатальная лихорадка, данный показатель увеличивается до 130/1000 живых новорожденных.

**Позднее заболевание новорожденного.** Поздно развивающаяся форма заболевания («поздняя атака», болезнь с поздним началом) — чаще всего менингит на фоне бактериемии, на которую приходится до 20 % заболеваний, — проявляется после 7-го дня жизни, а в ряде случаев и после трех месяцев жизни ребенка. Его часто связывают с недостаточным врожденным иммунитетом. Хотя инфекция протекает не так тяжело, как при первой форме, но летальность из-за отека головного мозга еще велика и колеблется от 5 до 15 %. Часто короткий период лихорадки, отсутствие аппетита, беспокойство и гиперестезии дома истолковываются неправильно. При поступлении в клинику часто наблюдается полная картина менингита. Среди основных симптомов — гипертермия, летаргия, рвота, выбухание родничков и приступы тонико-клонических судорог. Почти у 50 % новорожденных с этой формой инфекции в дальнейшем наблюдаются неврологические осложнения.

Кроме менингита, может наблюдаться очаговая инфекция другой локализации:

- омфалит (рис. 2.4);
- средний отит;
- септический артрит;
- остеомиелит;
- конъюнктивит;
- этмоидит;
- воспаление подкожной клетчатки лица;
- некротизирующий фасциит;
- бессимптомная бактериемия.



**Рис. 2.4.** Омфалит новорожденного (а), гнойный пупочный тромбартериит (б)

Согласно современным представлениям приблизительно половина новорожденных с поздней формой инфекции колонизируется СГВ при рождении, а остальная часть — за счет горизонтальной (нозокомиальной) инфекции. Примерно 40 % детей с «поздней атакой» рождаются от негативных матерей. Обслуживающий персонал и другие инфицированные новорожденные могут, по-видимому, в этом случае быть источником заражения. Установлено, что СГВ могут циркулировать в акушерских стационарах от 2—6 нед. до 15—18 мес.

Лекарственным средством выбора в лечении данных форм заболеваний новорожденных является ампициллин в дозировке массы тела на 100—150 мг/кг/день внутривенно. Причина выбора ампициллина над пенициллином — в биопригодности антибиотика, в сроках его способности преодолеть гематоэнцефалический барьер.



Критическим фактором в определении прогноза заболевания является начало лекарственной терапии. Если прошло более четырех часов между началом болезни и назначением терапии, вероятность хорошего результата заметно уменьшится.

При адекватном наблюдении за беременными и новорожденными и своевременной терапии «ранней атаки» наблюдается снижение летальности до нуля. Прогноз при «поздней атаке» менингита несравнимо хуже. Отдаленными последствиями являются двигательные нарушения церебрального происхождения, гидроцефалия и задержка умственного развития.

После периода новорожденности стрептококки группы В также играют определенную роль, хотя и второстепенную. Они обуславливают преимущественно органные инфекции. Так, стрептококки группы В описаны в качестве возбудителей эндокардита, перикардита, остеомиелита, артрита, пневмоний, воспаления среднего уха, перитонита и инфекций мочевыводящих путей. Флегмоны также бывают частично обусловлены стрептококками этой группы.

### АКУШЕРСКАЯ ТАКТИКА

В последние два десятилетия появилось много информации по эпидемиологии и патофизиологии стрептококков, в том числе неонатального СГВ-сепсиса. Еще в 1992 г. ACOG совместно с AAP издает отдельные рекомендации по профилактике этого явления.

В дальнейшем давление со стороны как потребителей, так и производителей медицинских услуг привело к национальному консенсусу относительно руководящих принципов профилактики. В 1996 г. CDC при участии ACOG и AAP, а также Американского колледжа медсестер-акушеров рекомендует стратегии, основанные полностью на клинических факторах риска либо на культурном методе при поздних сроках беременности от 35 до 37 нед. Этот период был выбран для того, чтобы увеличить достоверность результатов к предполагаемому сроку родов.

Сводный клинико-диагностический алгоритм и акушерская тактика для предотвращения ранней неонатальной СГВ-инфекции представлены на рис. 2.5.

**А** Женщины, дети которых имели раннюю форму неонатальной СГВ-инфекции (не просто СГВ-колонизацию в предыдущей беременности) или СГВ-инфекцию мочевыводящих путей при данной беременности, имеют высокий риск интранатальной трансмиссии. Они должны рассматриваться как СГВ-положительные, и им предлагается интранатальная антимикробная химиопрофилактика. Таким пациентам не обязательно проводить культуральное исследование влагилицного и ректального мазка на наличие СГВ.

**Б** CDC в Соединенных Штатах рекомендуют всем беременным женщинам пройти исследование перинеальной культуры при сроке 35—37 нед. Определение статуса носителя СГВ не должно быть произведено во время первого посещения врача (колонизация возрастает на 10—20 % за каждый триместр). СГВ-колонизация возрастает по мере продвижения от шейки матки к преддверию влагалища. Таким образом, СГВ-культуру нужно брать из нижней части влагалища, промежности и перианальной области (не шейки матки!) и тампон следует кратковременно помещать в анальный канал. Не нужно использовать зеркала. Перинеальную культуру необходимо поместить в селективный бульон (бульон Тодд Хьюитт или селективный агар крови), хранящийся при комнатной температуре, и доставить в лабораторию в идеале в течение 8 ч с момента сбора. Результаты должны быть доступны в течение 48 ч. Культуры, взятые на 35—37-й неделях, актуальны в течение 5 нед., и показатели точно отражают СГВ-статус во время родов. Были разработаны экспресс-тесты скрининга на СГВ-статус, но

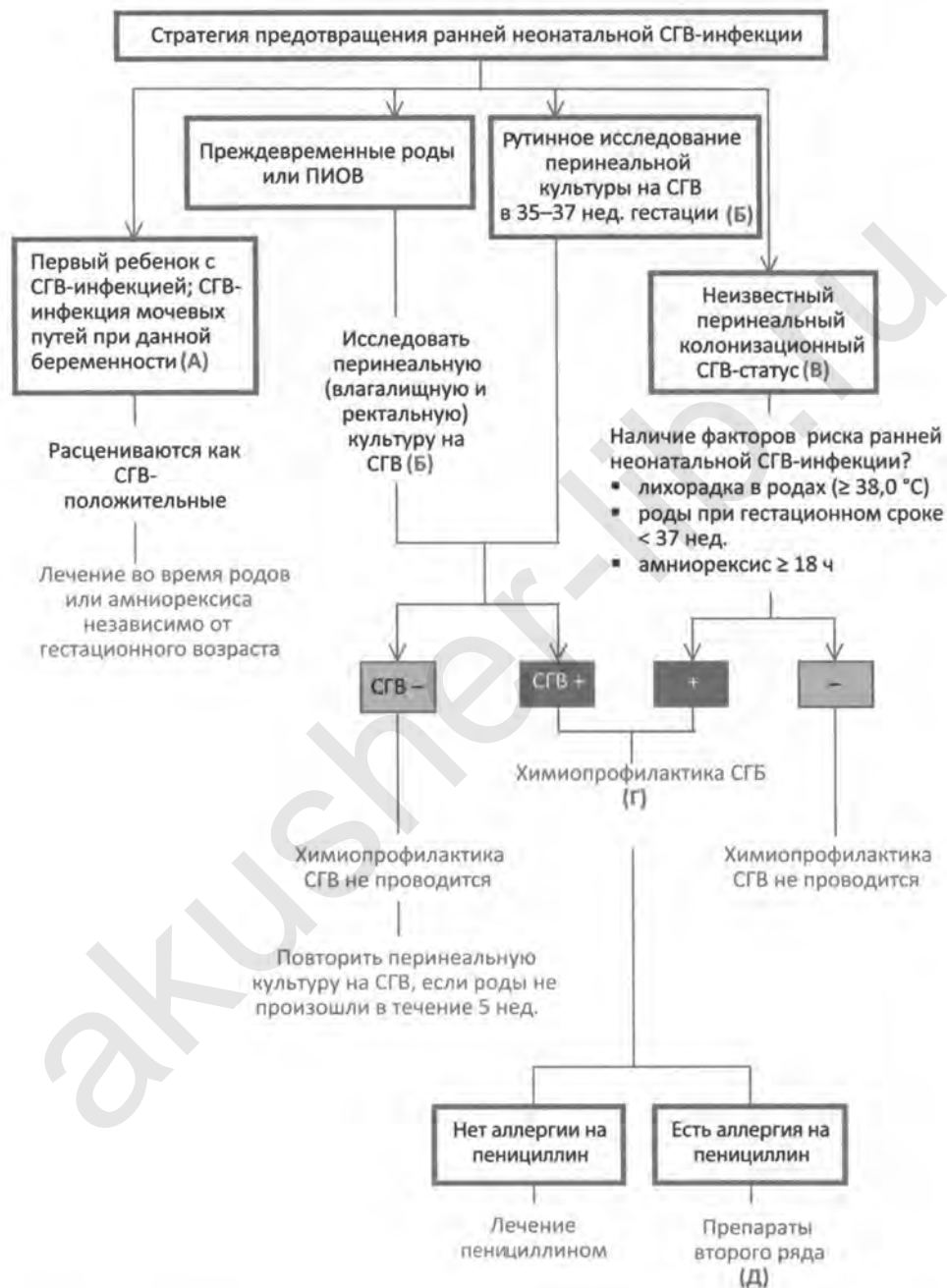


Рис. 2.5. Алгоритм акушерской тактики для предотвращения ранней неонатальной СГВ-инфекции

они еще не являются широко доступными для всех консультаций и акушерских стационаров и у них обнаруживается слабая чувствительность в выявлении женщин с легкой (низкого уровня) СГВ-колонизацией.

**В** Эта группа включает в себя женщин с преждевременными родами или ПИОВ, а также женщин, рожаящих в срок, у которых нет профилактического теста на СГВ. В клинической практике допустимо определение потенциального СГВ-заболевания без обследования и проведение профилактики антибиотиками во время амниорексиса или родов, как указано в факторах клинических рисков (табл. 2.3). Однако необходимо уважать требования пациентки, которая просит сделать анализы для диагностики СГВ.

Таблица 2.3. Факторы клинического риска СГВ-заболеваний у новорожденных\*

- Предыдущий ребенок с СГВ-инфекцией, независимо от статуса колонизации матери при данной беременности
- Лихорадка у матери  $\geq 38$  °C
- Амниорексис  $\geq 18$  ч
- Роды на сроке  $< 37$  полных недель беременности
- В анамнезе у матери при данной беременности СГВ-бактериурия

\* В случае присутствия одного или более факторов ввести одну дозу пенициллина минимум за 4 ч до родов (CDC, 2012); введение двух доз внутривенного пенициллина, назначенного до 4 ч до родов (AAP, 2013).

Опора на факторы риска основывается на протоколе (Великобритания) результатов лечения 20—25 % женщин во время родов с предотвращением 65—70 % ранней формы неонатальной СГВ-инфекции. Протокол, основанный на культуральном исследовании (в соответствии с рекомендациями CDC США), показывает результаты в лечении 15—20 % женщин во время родов с предотвращением 70—80 % «ранней атаки».

**Г** Был разработан ряд стратегий для того, чтобы предотвратить раннюю форму неонатальной СГВ-инфекции. Интранатальная, а не предродовая химиопрофилактика антибиотиками может предотвратить раннюю атаку у СГВ-инфицированных женщин. Пенициллин G (5 млн ед в/в, затем 2,5 млн ед каждые 4 ч) является наиболее предпочтительным методом лечения. Ампициллин (2 г в/в затем по 1 г каждые 4 ч) является альтернативной профилактической схемой приема лекарства, но широко не рекомендуется, поскольку он имеет более широкий спектр действия и, следовательно, более вероятно вызовет устойчивость к антибиотикам. На сегодняшний день не было выявлено ни одного случая резистентности СГВ к пенициллину или ампициллину. Рекомендуется минимум четырехкратное введение антибиотиков. Родоразрешение до 1 завершеного часа химиопрофилактики может быть связано с более высокой частотой развития «ранней атаки». Терапию антибиотиками следует продолжать до тех пор, пока родовая деятельность не будет завершена. Только те женщины, у которых диагностировали хориоамнионит, требуют лечения антибиотиками и после прекращения родовой деятельности.

**Д** Антибиотики второго ряда, рекомендованные для химиопрофилактики СГВ-инфекции у женщин, страдающих аллергией на пенициллин, включают:

- клиндамицин (900 мг в/в каждые 8 ч);
- эритромицин (500 мг в/в каждые 6 ч);

- цефалоспорины II поколения (такие как цефазолин 2 г в/в с последующим уменьшением дозировки в 1 г каждые 8 ч);
- ванкомицин (1 г каждые 12 ч).

Примерно 20—30 % СГВ-изолятов устойчивы к эритромицину, и 10—20 % из них устойчивы к клиндамицину, и очевидно, что эти показатели растут. У СГВ-инфицированных женщин, у которых имеется тяжелая форма аллергии на пенициллин (например, бронхоспазм, отек Квинке, артериальная гипотензия или шок в течение 30 мин после введения препарата), необходимо определить антимикробную восприимчивость СГВ-изолятов. Если резистентность к эритромицину и клиндамицину доказана, необходимо ввести ванкомицин. Альтернативный подход лечения таких женщин заключается в проведении проб кожных аллергических реакций на пенициллин, но это делается крайне редко.

## ДИАГНОСТИКА

Поскольку достигнут консенсус о стратегиях профилактики, следует уделить больше внимания методам диагностики колонизации СГВ. Хотя «золотым стандартом» в диагностике колонизации СГВ остается культурный метод, экспресс-анализы (тесты на СГВ, основанные не на культивировании) для диагностики также необходимы и могут быть полезными в различных клинических ситуациях.

Текущие недостатки экспресс-тестов — низкая чувствительность и низкая прогностическая ценность отрицательного теста по сравнению с культивированием в питательной селективной бульонной среде. Однако положительный результат экспресс-теста имеет высокую клиническую ценность и может рассматриваться как основание для лечения антибиотиками.

Пневмония, вызванная СГВ, может быть диагностирована при выявлении клинических и рентгенографических симптомов, при обнаружении СГВ в аспирате из трахеи или при обнаружении СГВ и воспалительной реакции в ткани легких уже при аутопсии.

Ранний сепсис, включая СГВ-сепсис, часто ассоциируется с нейтропенией, но один лишь анализ крови не может быть использован для скрининга раннего СГВ-сепсиса. Для его более эффективного выявления необходим повторный анализ крови в течение первых 24 ч жизни.

Этиологическая диагностика включает выделение возбудителя и выявление его ДНК или антигенов.

**Культуральный метод.** *Streptococcus agalactiae* — факультативный грамположительный кокк, который хорошо культивируется на кровяном агаре. Микробиологическая техника в исследовании СГВ-инфекций представляет важный этап в ряду диагностических мероприятий. Время, необходимое для выделения и идентификации СГВ, обычно составляет от 4 до 5 дней. Можно выделить два основных этапа в выделении и идентификации возбудителя.

**Отбор клинического материала и начало исследования.** Важным в выделении СГВ является место колонизации. Для выявления носительства СГВ у беременных женщин исследуют мазок со слизистой влагалища и прямой кишки на 35—37-й неделях беременности. Наибольший высев СГВ получают при совместной колонизации слизистой влагалища и прямой кишки. Очень важным является дополнительное получение культуры из прямой кишки, так как очевидно, что кишечник служит резервуаром для СГВ; взятие такого образца повышает полезную продуктивность с 5 до 25 %. Цервикальные культуры не идеальны. Образцы, взятые из шейки матки, обладают меньшей полезной продуктивностью, чем образцы, взятые из слизистых влагалища и кишечника. Методы

профилактики должны основываться на том факте, что микроорганизмы заселяют весь аногенитальный тракт. В целях удобства большинство учреждений рекомендуют единое культивирование собранного материала, используя соединенный мазок из влагилица и кишечника. Когда диагностическая лаборатория недоступна, должны использоваться транспортные питательные среды. Если нет возможности провести посев сразу на бульон, тампоны с мазками следует поместить в транспортную среду (например, Эймиса или Стюарта), которая будет поддерживать жизнедеятельность СГВ до четырех дней. Однако при сравнении прямой инокуляции мазков на селективные питательные среды Todd—Hewitt и отсроченной инокуляции в транспортные питательные среды было установлено прогрессивное уменьшение в положительных идентифицированных культурах.

Техника культивирования влияет на высев СГВ. Традиционной средой для культивирования является 5 % кровяной агар (овечий), но многие исследования указывают на то, что избирательная среда повышает определение СГВ примерно на 50 %. Стандартной селективной средой (рекомендуемой CDC и ACOG) является бульон для стрептококков (по Тодду — Хьюиту) с налидиксовой кислотой в соединении с гентамицином или колистином (например, LIM-бульон, SBM-бульон). Добавление этих антибиотиков угнетает рост нормальной флоры генитального тракта и грамотрицательных энтеробактерий. Селективный накопительный бульон значительно увеличивает вероятность выделения возбудителя. При этом материал из прямой кишки и влагилица можно засеивать на одну пробирку, так как неважно, откуда будет выделен возбудитель. Пересев с бульона на плотную питательную среду делают на следующий день. Клинический материал лучше всего засеивать на питательные среды сразу после его взятия. Промежуток времени от отбора до момента посева материала не должен превышать двух часов в случае хранения его при комнатной температуре. Данные литературы предполагают, что возникновение ложноотрицательных результатов культивирования становится более реальным, если время задержки превышает два часа.

Специального обсуждения требует посев мочи на СГВ. На ранних сроках беременности многие женщины сдают анализы на посев мочи. Если СГВ культивирован из мочи женщины, считается, что колонизирован ее генитальный тракт. Так как колонизации СГВ обильны, позитивный результат культивирования материала, взятого из мочевыводящих путей, является фактором риска появления неонатального СГВ-сепсиса. Следовательно, женщина с положительными результатами является кандидатом для профилактики на основании протокола анализа или протокола обоснованного фактора риска. К тому же матери с положительными результатами анализов посева мочи должны получать лечение, так как СГВ-инфекция может привести к циститам и пиелонефритам. Следующее культивирование выполняется после окончания лечения.

*Просмотр чашек Петри и предварительная идентификация СГВ.* Если через 18—24 ч инкубации в накопительном бульоне бета-гемолитические колонии не выявлены в прямом посеве, делают высевы с селективного накопительного бульона на плотную питательную среду (5 % овечий кровяной агар). Посевы еще раз инкубируют 18—24 ч и вновь оценивают результаты. При наличии мелких округлых колоний серобелого оттенка, окруженных зоной бета-гемолиза, ставят тест на выявление каталазы. Весь род стрептококков не образует каталазы. Поэтому этот признак рассматривают как родовой. В лабораторных исследованиях эти характеристики используются в селекции колоний для их идентификации.

Использование селективного накопительного бульона значительно повышает шанс выделения стрептококков и, следовательно, в большей степени гарантирует своевременную профилактику СГВ-инфекций.

Культурный метод является «золотым стандартом» в сравнении с другими методами диагностики СГВ. Хотя использование бульона в качестве селективной среды повышает полезную продуктивность СГВ, культивирование занимает приблизительно 48 ч.

Презумптивная идентификация СГВ включает в себя такие несерологические методы, как окраска по Граму и СAMP-тест.

При проведении СAMP-теста СГВ и *S. aureus* высеваются на чашки вместе. Презумптивной идентификацией СГВ является синергичный гемолиз.

СГВ дают хороший рост на 40 % желчном агаре, продуцируют рН 4,2—4,8 при культивации в 1 % растворе глюкозы, частично устойчивы к бацитрацину, и, в отличие от СГА, они не растворяют человеческий фибрин. СГВ отличаются от стрептококков группы D (энтерококков) своей чувствительностью к метициллину *in vitro*.

Для клинических микробиологов обычно бывает достаточно упомянутых методик. Однако в сомнительных случаях, например, при несовпадении тестовых результатов, необходимо дополнительно проводить антигенное тестирование для окончательной идентификации.

В соответствии со схемой (графиком) культивирования, предложенной CDC, культуры берутся до родов на 35—37-й неделях беременности. Эта схема отводит время, адекватное для процесса культивирования, предусматривает уведомление врача, пациента и передачу данных в родильное отделение. При других обстоятельствах экспресс-тесты диагностики СГВ могут быть очень полезны — например, в родильное отделение поступает женщина, не наблюдавшаяся в женской консультации до родов, или женщина, поступившая в родильное отделение до момента получения результатов анализов. В конечном счете развитие техник экспресс-анализов с высокой чувствительностью, специфичностью и прогностической ценностью является большим преимуществом в диагностике этой инфекции.

**Экспресс-техники.** При обсуждении экспресс-техник как скрининг-тестов для диагностики СГВ необходимо учитывать три фактора. Во-первых, сравнение с золотым стандартом (здесь — культуральный метод). Во-вторых, признание эффективности: скрининг-тест должен иметь высокую чувствительность, специфичность и прогностическую ценность. В-третьих, прогностическая ценность меняется в зависимости от уровня распространения микроорганизмов в популяции. В популяциях СГВ с уровнем распространения ниже 5—10 % прогностическая ценность может быть значительно ниже, чем в популяциях с большим уровнем распространения (30 %). Эти тесты включают противоточный иммуноэлектрофорез, латексную агглютинацию частиц, стафилококковую коаггутинацию и ферментный иммунологический анализ. Специфичность и чувствительность этих тестов значительно увеличиваются, если анализы преинкубированы в течение 4—12 ч перед исследованием. Основным недостатком самых быстрых диагностических тестов является их невысокая чувствительность.

До сих пор не существует тестов, способных заменить посевы на СГВ из стерильных жидкостей организма для диагностики системной инфекции. Это создает трудности для адекватного определения прогноза для новорожденных в исследованиях по снижению неонатальной инфекции, вызванной СГВ, при проведении антибиотикопрофилактики у матери.

**Экспресс-идентификация путем культивирования.** Так как культуральный метод занимает много времени для получения результата, исследователи применяют другие техники для быстрой идентификации СГВ после короткого инкубационного периода. Эти техники включают в себя метод, основанный на культивировании в среде сыровотки крахмала, и метод, основанный на использовании иммунофлуоресцентных антител.

Среда сыворотки крахмала использует колориметрический анализ для диагностики СГВ. Этот метод имеет преимущество в том, что СГВ являются единственными стрептококками, которые способны образовывать красно-оранжевый каратиноидный пигмент, который сильно изменяет цвет колонии (с белого на оранжевый) в течение от 6 до 12 ч инкубационного периода. Хотя многие исследования данного метода определили, что данный метод имеет отличную чувствительность, специфичность, положительную и отрицательную прогностическую ценность (93—98, 98—99, 83—98, 98—99 % соответственно), но существуют два важных ограничения. Во-первых, если этот тест используется врачами в родах для определения того, является ли пациент кандидатом для осуществления профилактики СГВ, многие женщины рождают до того, как будут готовы результаты теста. Во-вторых, для разъяснения результатов анализа необходим квалифицированный лабораторный персонал, который недоступен на протяжении целых суток.

При проведении тестов иммунофлуоресцентных антител алиquota селективного бульона смешивается с типоспецифической антисывороткой, конъюгированной с красящим флуоресцеином. Затем технолог идентифицирует организмы под флуоресцентным микроскопом. Сравнения иммунофлуоресцентных анализов вагинальных культур показали чувствительность только 49 % после 6-часового или меньшего по длительности инкубационного времени в элективной среде, в то время как чувствительность значительно увеличивается при инкубационном периоде продолжительностью 18 ч. Необходимость квалифицированных специалистов и непрактичность длительного инкубационного периода ограничивают использование данного теста у рожавших пациенток.

**Микроскопическое исследование.** Микроскопия мазка, окрашенного по Граму, покажет грамположительные кокки, растущие в цепях. Так как метод окраски по Граму является легко доступным и недорогим, а также благодаря его быстрому проведению исследователи рассмотрели его для диагностики СГВ.

В популяциях, где распространенность СГВ ниже (5—10 %), предикативная ценность исследования может быть намного ниже, чем в тех, где распространенность выше (30 %). Исследовательская группа VIP (вагинальные инфекции и недоношенные дети) рассмотрела этот вопрос путем сравнения результатов вагинальных анализов, сделанных методом окраски по Граму с анализами, сделанными культуральным способом, у 7755 женщин в конце II триместра и 1452 рожениц. Уровень СГВ-колонизаций в этих группах составил 18,4 и 14,9 % соответственно. Чувствительность, специфичность, позитивная прогностическая ценность и негативная прогностическая ценность исследований методом окраски по Граму составили 28, 69, 17 и 18 % соответственно. Таким образом, общая низкая чувствительность и низкая положительная предикативная ценность метода окраски по Граму снижает его эффективность как метода исследований в диагностике СГВ нижних половых путей.

**Диагностика антигенов СГВ.** Другие анализы диагностируют СГВ-антиген путем прямого взятия клинических проб из аногенитального тракта. Анализы диагностики антигена из вагинальных мазков или мазков шейки матки проводят при помощи набора лабораторных инструментов, которые легко доступны, включают в себя анализы, основанные на коаггутинации, агглютинации латексных частиц и иммуноферментном анализе. В методах проведения этих анализов инкубация рассматривается как дополнение к прямому диагностированию клинической пробы. Хотя доступно большое количество методов диагностики, ни один из них не превосходит другой по качеству. Без инкубации чувствительность тестов составляет 4—88 %. После инкубации чувствительность тестов значительно улучшается.

Эти анализы диагностируют СГВ до того, как происходит размножение культур бактерий, и они лучше работают у пациентов с обильными колонизациями. Действительно, в каждом исследовании колонизаций говорится о том, что чувствительность анализов выше у женщин с массивными колонизациями по сравнению с предельной группой. Вопрос о количестве организмов клинически важен, поскольку предположительно 10—30 % случаев раннего проявления сепсиса у новорожденных произошло у матерей с низким уровнем колонизации. Таким образом, идеальный метод определения СГВ должен диагностировать как обильно, так и предельно низко колонизированных пациенток.

**Молекулярно-биологические методы.** Выявление специфического фрагмента ДНК *S. agalactiae* методом ПЦР проводят при исследовании различного биологического материала. Соскобы эпителиальных клеток с боковых стенок влагалища, перианальные мазки на 34—36-й неделях беременности исследуют для выявления колонизации влагалища и/или прямой кишки *S. agalactiae*; кровь, ликвор новорожденного — для диагностики септических состояний; мазки из ротоглотки — у новорожденных с клиническими симптомами пневмонии для подтверждения диагноза. Преимуществом данного исследования является то, что оно позволяет выполнить тестирование в течение нескольких часов и тем самым ускорить принятие клинических решений по профилактике и лечению заболевания. Диагностическая чувствительность исследования составляет 81 %, диагностическая специфичность — 97,6 %. Выявление ДНК *S. agalactiae* методом ПЦР может быть выполнено в качественном и количественном формате. Количественный формат теста позволяет использовать исследование для оценки степени колонизации СГВ выбранного локуса. Однако выявление специфического фрагмента ДНК *S. agalactiae* методом ПЦР не позволяет выявить жизнеспособные микроорганизмы и, соответственно, определить у них чувствительность к антибиотикам.

## ЛЕЧЕНИЕ

**Антимикробная химиотерапия.** Пенициллин по-прежнему остается наиболее эффективным и распространенным препаратом для лечения инфекций, вызываемых стрептококками. Наряду со стрептококками серогруппы А СГВ сохраняют свою чувствительность к данному антибиотику, хотя у штаммов СГВ в незначительном числе случаев отмечается устойчивость к пенициллину G. Помимо пенициллина, у стрептококков выявлена высокая чувствительность к ампициллину, эритромицину, клиндамицину, линкомицину, оксациллину и меропенему. Первые три поколения цефалоспоринов (за исключением цефокситина и моксалактама) обладают более широким спектром активности по сравнению с пенициллином. Отмечена также высокая чувствительность СГВ к ряду сравнительно новых препаратов с широким спектром активности: тиенамицину, мезлоциллину, азлоциллину и пиперациллину. У штаммов СГВ установлена частая устойчивость к аминогликозидам, налидиксовой кислоте, тетрациклину, хлорамфениколу, бацитрацину, триметоприму и метронидазолу. Тем не менее при сочетанном применении аминогликозидов с пенициллином или ампициллином в экспериментальных исследованиях на лабораторных животных выявлен синергетический эффект таких комбинаций.

Рекомендуемые схемы антибиотикопрофилактики СГВ-инфекций:

- пенициллин G внутривенно, 5 млн ед первая доза, затем 2,5—3 млн ед каждые 4 ч до завершения родов;
- ампициллин внутривенно, 2 г первая доза, затем 1 г каждые 4 ч до завершения родов.



При непереносимости пенициллинов и цефалоспоринов:

- клиндамицин внутривенно 900 мг каждые 8 ч до завершения родов или
- ванкомицин внутривенно 1 г каждые 12 ч до завершения родов.

В последние годы в зарубежной литературе появляются сообщения о выделении штаммов СГВ, устойчивых к  $\beta$ -лактамам антибиотикам. Природу этого явления связывают с появлением в клетках микроорганизмов генов, ответственных за синтез пенициллинсвязывающих белков. По данным ряда зарубежных исследователей, число штаммов, СГВ-резистентных к эритромицину, может колебаться от 5,9 до 32,0 %, а число штаммов, устойчивых к клиндамицину, — от 6,9 до 14,3 %. Применение лечебных бактериофагов для профилактики и лечения СГВ-инфекции в настоящее время невозможно из-за отсутствия активных специфических бактериофагов.

Таким образом, пенициллин — лекарственное средство выбора как для материнской, так и для неонатальной СГВ-болезни; однако в случаях, в которых дополнительные факторы риска диктуют назначение антимикробной химиотерапии, из-за дополнительного бактериального патогенного спектра, который может быть при этих обстоятельствах, ампициллин или, в отдельных случаях, цефалоспорины становятся лучшим лекарственным средством выбора. Большие начальные дозы ампициллина (2 г — ударная доза, далее 1 г каждые 4–6 ч) часто требуются из-за потребности лекарственного средства пересечь плацентарный или гематоэнцефалический барьер.

Плацента состоит из эктодермальных клеток, базальной мембраны и мезодермально-производной ткани, еще одной базальной мембраны и эмбриональных эндотелиальных клеток. Единственной другой эмбриологической структурой в человеческом теле, полученной из эктодермы и мезодермы в противоположность мезодерме и эндодерме, является сосудистое сплетение желудочков мозга (хороидное сплетение). Неудивительно, что антибиотики транспортируются через эти две мембраны строго параллельно друг другу.

Факторы, управляющие транспортировкой антибиотиков через плаценту, следующие:

- молекулярный размер;
- степень ионизации;
- степень липофильности;
- степень связывания с белками плазмы.

По своему воздействию на СГВ и проникновению через плаценту пенициллин G позиционируется выше ампициллина. Однако более высокая минимальная ингибирующая концентрация пенициллина G не является биологически значимой. Клинические исследования показывают, что эффективность ингибирующего воздействия обоих антибиотиков на СГВ — крайне высока. Очевидная разница между ними в том, что ампициллин — антибиотик широкого спектра, используемый для подавления грамотрицательных бактерий, в особенности *Escherichia coli*, *Proteus mirabilis*, различных видов *Salmonella*, энтерококков, *Listeria monocytogenes*, а также *Haemophilus influenzae*.

Одной из причин, по которой предпочтение отдается все же пенициллину, является тот факт, что ампициллин избирателен к резистентным бактериям. Данное явление основано на серии работ, где исследователи сообщили о четырех случаях хориоамнионита, вызванного энтеробактериями. Для предотвращения преждевременного разрыва плодного пузыря, а также для борьбы с возможным носительством СГВ осуществлялось профилактическое лечение пациенток ампициллином. В трех случаях изолировали *E. coli*, а в одном — *K. pneumoniae*. В результате двое новорож-

денных погибли от внезапного и быстро развивающегося перинатального сепсиса. Использование ампициллина выявило резистентные бактерии, но не индуцировало эту резистентность. Если бы при лечении использовали пенициллин, эти бактерии были бы изолированы.

Если антибиотик применяют против бактерий, спектр чувствительности которой не охватывается используемым против него препаратом, об эффективности биологического воздействия на эти бактерии не может идти и речи. Порядка 35—40 % всех существующих изолятов *E. coli* ампициллинрезистентны. Эту резистентность опосредует прежде всего значительное количество бета-лактамаз в пределах периплазматического пространства. Более 95 % всех изолятов *K. pneumoniae* также ампициллинрезистентны. Когда, вопреки лечению ампициллином, возникают одиночные случаи инфекционных заболеваний, вызванных энтеробактериями, при течении болезни по тому же сценарию следует применить терапию пенициллином.

Используя критерии высокого риска развития инфекционного заболевания, определяют, есть ли необходимость в профилактическом назначении антибиотика. В таком случае нужно применять ампициллин ввиду его умеренной активности по отношению к энтеробактериям. Факторы риска, определяющие перинатальный сепсис, вызываемый энтеробактериями, идентичны тем, что определяют сепсис, вызываемый СГВ (длительный безводный период, инфекция мочевыводящих путей, материнская лихорадка).

При подозрении на амнионит или хориоамнионит профилактическую терапию СГВ следует заменить эффективным против них лечением антибиотиками широкого спектра.

Для интранатальной профилактики предпочтение отдается пенициллину. В некоторых случаях альтернативной терапией является применение ампициллина.

Если мать имеет аллергию на пенициллин, рекомендуется два дополнительных режима профилактического antimикробного средства: клиндамицин 900 мг внутривенно каждые 8 ч до родов или эритромицин 500 мг внутривенно каждые 6 ч до родов. К сожалению, ни клиндамицин, ни эритромицин не достигают охвата всех категорий СГВ.

Лечение беременных, гиперчувствительных к пенициллину, осложняется значительной клиндамицин- и эритромицинрезистентностью. Порядка 155 изолятов СГВ являются клиндамицинрезистентными. Резистентность к эритромицину может составлять 25 %. Эритромицинрезистентный изолят может также иметь индуцируемую резистентность к клиндамицину. Следует с особой осторожностью подходить к определению степени тяжести реакции на гиперчувствительность к пенициллину. Беременные с аллергией на пенициллин, когда-либо испытывавшие анафилактический шок после приема данного антибиотика, а также беременные с астмой или принимающие бета-блокаторы являются кандидатами на профилактическое лечение ванкомицином. Для беременных с дополнительными сложностями, кроме анафилактической реакции на пенициллин, предпочтительнее лечение цефазолином.

В будущем повышенное внимание будут уделять внутриутробной и неонатальной антибиотикотерапии. Внутривенное введение больших доз пенициллина рекомендуется для достижения внутриамниотической концентрации лекарства. Эритромицин не отличается успешностью в преодолении плацентарного барьера. Избранные цефалоспорины II и III поколений проникают в амниотическую жидкость в более эффективных концентрациях, чем цефазолин.

Эффективное выполнение рекомендаций CDC значительно сократило случаи перинатального сепсиса, вызванного патогенным действием СГВ, и сепсиса другой этиологии. Наряду с СГВ, *L. monocytogenes*, *P. mirabilis*, некоторые *E. coli* и *H. influenza* теоре-

тически можно уничтожить профилактической терапией ампициллином. В результате бактерии, которые отвечают за развитие перинатального сепсиса, в большинстве своем выработают резистентность к пенициллинам I и II поколений.

## ПРОФИЛАКТИКА

Важную роль в предупреждении СГВ-инфекции у новорожденных играют своевременные профилактические мероприятия. Чтобы снизить к нулю смертность и осложненное течение СГВ-инфекции новорожденных, были разработаны три профилактических подхода:

- 1) материнская вакцинация;
- 2) ликвидация материнского носительства системным назначением антибиотика;
- 3) профилактическое назначение антибиотиков для новорожденного.

**Материнская вакцинация.** Текущие попытки разработки вакцины могут быть эффективным подходом при поздно развивающейся форме заболевания новорожденных, но для синдрома с ранним началом, вероятно, это не будет столь же эффективной мерой (наличие пяти серотипов при раннем синдроме в противоположность единственному доминирующему серотипу стрептококка при позднем).

**Ликвидация материнского СГВ-носительства.** В настоящее время за рубежом наиболее высокую оценку с позиции эффективности получила практика использования антибиотиков, которые назначаются роженицам перед родами или во время родов при наличии ряда показаний. В качестве антибактериальных препаратов обычно используется пенициллин или ампициллин, а в случае аллергии к ним — ванкомицин или клиндамицин.

Системное назначение антибиотика при наличии материнского носительства предполагает, что микробное обсеменение, по существу, является фактором высокого риска. Попытки ликвидации материнского носительства осложнены повторной контаминацией бактерий из желудочно-кишечного резервуара или при половом акте.

При интранатальном выявлении влагилищной культуры СГВ мог быть изолирован из амниотической жидкости уже спустя два часа после разрыва плодного пузыря в 81 % случаев. Неудивительно, что хориоамнионит и ПЭ были больше распространены у СГВ-колонизированных беременных. Новорожденные от матерей с интранатальным носительством, которые родились вагинально, были колонизированы в 69 % случаях, в то же время только 5,6 % новорожденных с отрицательными культурами во время родов становились колонизированными СГВ. В последующем исследовании те же самые авторы проанализировали воздействие антибиотикотерапии во время родов. Пациентки с носительством СГВ получили ампициллин во время родов (500 мг в/в), а неколонизированные роженицы не получали химиопрофилактику. По сравнению с неносителями у носителей без профилактики было значительное увеличение частоты послеродовых инфекционных осложнений (10,6 против 25 %).

Доминирование СГВ в материнской влагилищной флоре может быть важным, если не критическим фактором в последующем инфекционном заболевании для матери и новорожденного. Уровень заболеваемости составляет 50/1000 родов, если наблюдения ограничены беременными с массивной колонизацией. У беременных с доминированием СГВ во влагилищной флоре, с недоношенным ребенком, длительным безводным периодом ( $\geq 18$  ч) или наличием материнской интранатальной инфекции есть очень большая вероятность рождения СГВ-инфицированного новорожденного. Когда присутствует один из этих факторов, риск рано развивающейся

формы заболевания новорожденных составляет 7,6/1000 родов. Когда ни один из этих факторов не присутствует, уровень заболевания составляет 0,6/1000 родов.

ACOG и Американской академией педиатрии разработаны рекомендации по профилактике с помощью антибиотиков перинатальной СГВ-болезни новорожденных. В 1996 г. CDC был обобщен опыт названных ассоциаций и разработана стратегия по предотвращению развития ранних форм заболеваний новорожденных СГВ-инфекцией.

Внутривенное введение пенициллина или ампициллина во время родов оказалось высокоэффективным средством в предупреждении заражения СГВ ребенка матерью и в сокращении количества случаев сепсиса новорожденных. К сожалению, все стратегии, основанные на антибиотиках, были затруднены невозможностью полной элиминации СГВ из организма колонизированной матери до родов. Таким образом, врач, ответственный за рожениц, должен выбрать способ обследования на СГВ. Приемлемы два подхода:

- 1) стратегия, основанная на результатах культивирования, проведенного на 35–37-й неделях беременности;
- 2) стратегия, которая обосновывает решение проведения антимикробной профилактики на факторах риска без культивирования.

Оба подхода первоначально рекомендовались как одинаково приемлемые, так как позволили значительно снизить заболеваемость и летальность среди новорожденных и матерей. Ни один из них полностью не устранил возникновение СГВ-болезни у новорожденных.

Самый существенный недостаток подхода, основанного на оценке риска, был основан на том, что 20 % младенцев с СГВ-болезнью рождались у женщин без указанных факторов риска. Проблемы бактериологического скринингового подхода заключались в сложностях адекватного культивирования. Современная техника для получения диагностической культуры обеспечивала обнаружение СГВ менее чем в 85 %.

Характерные клинические ситуации терапии СГВ представлены следующими планами действий.

1. Неустановленный СГВ-статус матери. Инициировать внутривенное введение антибиотика в случае присутствия одного из следующих клинических факторов риска:

- роды (угроза преждевременных родов) на сроке менее чем 37 полных недель беременности;
- СГВ-бактериурия во время данной беременности;
- амниорексис на сроке менее чем 37 полных недель беременности (лечение в течение недели и пересмотр) — эта рекомендация выходит за рамки современных руководящих принципов CDC и основывается на докладе, сделанном еще в 1997 г. сетью медицинских подразделений матери и плода, в котором раскрыта выгода от использования антибиотиков при преждевременном амниорексисе, произошедшем между 24-й и 32-й неделями беременности (JAMA. — 1997. — Vol. 278. — P. 989—995).

Рекомендуется получить влагалищные и ректальные культуры СГВ и начать соответствующую антимикробную профилактику. Если в течение 48 ч СГВ не был идентифицирован, антибиотикотерапия может быть закончена. Целесообразно и желательно проводить скрининг всех беременных в III триместре на заселенность СГВ:

- продолжительность амниорексиса 18 ч и более до родов;
- температура 38 °C и выше;
- анамнез предыдущего ребенка с инвазивным СГВ-заболеванием.

2. Предыдущий СГВ-инфицированный новорожденный. Провести внутривенную профилактику антибиотиками во время родов или во время амниорексиса. Нет необходимости в дальнейшем обследовании на СГВ.

3. Положительный СГВ-тест матери. Провести внутривенную профилактику антибиотиками во время родов или во время амниорексиса, если он произошел до наступления родов. Предродовой оральный прием антибиотиков не рекомендуется бессимптомным женщинам с положительными вагинальными/ректальными результатами посева. Положительные СГВ-результаты посева мочи означают, что лечение должно быть произведено на любом сроке беременности. В случае если СГВ-анализы были положительными во время предыдущей беременности, пациентка считается СГВ-положительной в текущей беременности; в таком случае нет необходимости в дополнительном обследовании на колонизацию СГВ. Необходимо отметить, что данная практика выходит за рамки современных руководящих принципов CDC по предотвращению СГВ-заболеваний, чтобы не пропустить пациентов с ложноотрицательными результатами анализов.

4. Отрицательный СГВ-тест матери. Если температура матери во время родов  $\geq 38^\circ\text{C}$  и не может быть исключена ИАИ, необходимо ввести антибиотик внутривенно, подразумевая, что существует инфекция околоплодных вод. Лечить таких пациентов необходимо антибиотиками широкого спектра, чтобы купировать СГВ, если предыдущий СГВ-тест был ложноотрицательным.

5. Повторное кесарево сечение, отсутствие родовой деятельности, интактные плодные оболочки. В этом случае нет необходимости в антибиотиках перед операцией, даже если пациентка СГВ-позитивна.

В декабре 2002 г. ACOG принял новую рекомендацию CDC о приоритетности использования в акушерской практике культуральной стратегии. Подход к оценке факторов риска, как считает CDC, не является больше приемлемой альтернативой, за исключением обстоятельств, при которых результаты культуры недоступны до родов. Лаборатории должны обработать культуры СГВ, правильно используя рекомендованные селективные накопительные питательные среды (раствор Todd-Hewitt, подкрепленный антимикробными препаратами).

Эффективность лечебного процесса повышается в случае хорошей коммуникации между врачами, курирующими данный контингент больных, персоналом лабораторий и пациентами. Важно:

- результаты лабораторных исследований должны быть переданы акушерам в больницу, где пациентка должна рожать;
- педиатры должны быть проинформированы о СГВ-статусе матери, если она была обследована, и о том, какие антибиотики она принимала, если принимала;
- пациентки должны быть проинформированы о своем СГВ-статусе и о предложенном интранатальном режиме приема антибиотиков, если будут использованы стратегии, основанные на результатах культивирования.

**Антибиотикопрофилактика у новорожденных.** До 1996 г. было продемонстрировано, что рутинное назначение пенициллина всем новорожденным может сильно изменить, но не полностью устранил уровень последующей СГВ-болезни. Переключение с педиатрического подхода к лечению ранней формы СГВ-болезни новорожденных на акушерский было дискуссионно оправдано значительной материнской заболеваемостью, вызванной СГВ в родах.

Антибиотикопрофилактика ампициллином в дозе 2 г 3 раза в день значительно снижает частоту инфекции у детей.

Используемый пенициллин и ампициллин несет риск анафилаксии. Риск фатальной анафилаксии был оценен в 1 на 100 000. Некоторые исследователи утверждают, что, в отличие от беременных женщин, анафилаксия не была описана у новорожденных.

## Бактериальный вагиноз

## 2.2

### ОБЩИЕ ПОЛОЖЕНИЯ И ДЕФИНИЦИЯ

До создания классической работы Гарднера и Дюка в 1955 г. термин «неспецифический вагиноз» применялся в отношении заболевания, характеризующегося серыми гомогенными выделениями с неприятным запахом и уровнем pH влагалищного содержимого более 5. При микроскопии эпителиальные клетки таких пациенток содержали коккобактерии (ключевые клетки), эти коккобактерии также имелись на заднем плане, кроме того что они присоединялись к клеткам. В поддержку работы Гарднера микроорганизм, выделенный от пациенток с так называемым неспецифическим вагинозом, назвали Гарднереллой (а заболевание — гарднереллезом).

Ранняя работа Гарднера и Дюка содержала первые представления нашего сегодняшнего понимания БВ. Они намеревались продемонстрировать, что *G. vaginalis* имела отношение к причинам возникновения вагиноза, однако выяснили, что чистые культуры, внесенные во влагалище волонтеров, в редких случаях могли дать симптомы неспецифического вагиноза. Однако перенос выделений из влагалища от женщин с выраженными симптомами был более эффективным в появлении симптомов у участвующих в эксперименте женщин, чем чистый вид гарднереллы. Согласно нашим современным представлениям БВ представляет собой дисбактериоз, и неудивительно, что привнесенные смесь организмов и химическая среда были эффективны в передаче клинического заболевания. Но, несмотря на эти ранние замечания, у врачей было представление, что данное заболевание было чем-то большим, чем моноэтиологическим инфекционным заболеванием.

Тщательный учет симптомов, поиск общих показателей среди них улучшили распознавание вагинального заболевания, ассоциировавшегося с гарднереллой, от специфического вагинального микоза или трихомониаза, а более обширное использование микроскопических исследований привело к появлению набора симптомов, которые казались патогномоничными для БВ, термин, который впоследствии заменил термин «неспецифичный вагиноз».

В настоящее время патологические состояния во влагалище, сопровождающиеся нарушениями качественного и количественного состава нормальной микрофлоры, не связанные с инфекциями, передаваемыми половым путем, выделены в отдельную нозологическую форму — бактериальный вагиноз. БВ — немного странный неологизм, который тем не менее стал довольно употребителен в медицинской терминологии со времен оригинальных попыток Гарднера и Дюка (1955) ассоциировать его со специфическим этиологическим агентом.

Микробиологически бактериальный вагиноз представляет собой инфекционный невоспалительный синдром полимикробной этиологии, обусловленный изменением биоценоза влагалища: значительным снижением количества или полным отсутствием доминантных лактобактерий (*Lactobacillus spp.*) при увеличении количества условно-патогенных, преимущественно анаэробных микроорганизмов: *Gardnerella vaginalis*, *Atopobium vaginae*, *Bacteroides spp.*, *Prevotella spp.*, *Porphyromonas spp.*, *Fusobacterium spp.*, *Megasphaera spp.* и т. д.

Допустимая степень обсемененности вагинального отделяемого различными видами микроорганизмов приведена в табл. 2.4.

Таблица 2.4. Допустимая степень обсемененности вагинального отделяемого различными видами микроорганизмов здоровых женщин репродуктивного возраста

Микроорганизм	Количество (КОЕ/мл)
<b>Микроаэрофильные бактерии</b>	
<i>Lactobacillus spp.</i>	$10^7-10^9$
<i>G. vaginalis</i>	$10^6$
<b>Облигатно-анаэробные грамположительные бактерии</b>	
<i>Lactobacillus spp.</i>	$10^7-10^9$
<i>Bifidobacterium spp.</i>	$10^3-10^7$
<i>Clostridium spp.</i>	до $10^4$
<i>Propionibacterium spp.</i>	до $10^4$
<i>Mobiluncus spp.</i>	до $10^4$
<i>Peptostreptococcus spp.</i>	$10^3-10^4$
<b>Облигатно-анаэробные грамотрицательные бактерии</b>	
<i>Bacteroides spp.</i>	$10^3-10^4$
<i>Prevotella spp.</i>	до $10^4$
<i>Porphyromonas spp.</i>	до $10^3$
<i>Fusobacterium spp.</i>	до $10^3$
<i>Veilonella spp.</i>	до $10^3$
<b>Факультативно-анаэробные грамположительные бактерии</b>	
<i>Corynebacterium spp.</i>	$10^4-10^5$
<i>Staphylococcus spp.</i>	$10^3-10^4$
<i>Streptococcus spp.</i>	$10^4-10^5$
<i>Enterobacteriaceae</i>	$10^3-10^4$
<i>Mycoplasma hominis</i>	$10^3$
<i>Ureaplasma urealyticum</i>	$10^3$
<i>Mycoplasma fermentas</i>	до $10^3$
Дрожжеподобные грибы рода <i>Candida</i>	$10^4$

Несмотря на то что бактериальный вагиноз не является ИППП, тем не менее у половых партнеров женщин с бактериальным вагинозом может развиваться неспецифический уретрит.

## ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Бактериальный вагиноз представляет собой наиболее распространенное нарушение вагинальной микрофлоры. Частота встречаемости БВ зависит от контингента обследованных женщин репродуктивного периода, у беременных женщин его обнаруживают в 15–37 %. Причем в I триместре БВ встречается в 2 раза чаще (24–37 %), чем во II и III триместрах (9–18 %).

## ЭТИОЛОГИЯ. БВ-АССОЦИИРОВАННЫЕ МИКРООРГАНИЗМЫ

***Gardnerella vaginalis***. У гарднереллы есть интересная история, полная неразберихи. Несмотря на неразбериху, это организм, который часто становится предметом обсуждения и исследований в акушерстве и гинекологии, насчитывающих более 1500 научных работ в медицинской базе данных «Медлайн» к концу 2010 г.

Первоначальный интерес к данному организму объясняется его ключевой ролью в образовании БВ. Несмотря на то что он играет ключевую роль в образовании БВ, несколько десятилетий изучения данного организма убедили многих экспертов в том, что некорректно считать *G. vaginalis* этиологическим фактором БВ. Для медиков, привыкших думать, что один организм вызывает специфическое инфекционное заболевание, взаимоотношение между гарднереллой и БВ кажется лишенным здравого смысла, что привело к большому количеству непонятных заявлений в медицинской литературе.

БВ представляет собой глубокую деструкцию микробиологической экосистемы вагинального дисбактериоза с повышенным содержанием *G. vaginalis*, которое, бесспорно, влияет на измененную экосистему. Кроме этого, важно отметить сопутствующее изменение других видов бактерий нижних половых путей во время протекания БВ.

*G. vaginalis* обнаруживает вариабельную реакцию на окрашивание по Граму, хотя, согласно анализу характеристик поверхности клеток, организм является грампозитивной бактерией. Организм принадлежит к семейству бифидобактерий. Имеются определенные сложности при его культуральной диагностике. Молекулярные методы, основывающиеся на гибридизации ДНК или ПЦР, стали более популярными по отношению к организмам, которые трудно культивировать.

Колонизацию *G. vaginalis* влагалища явно не следует рассматривать как патологию, так как она присутствует у половины женщин, у которых нет никаких вагинальных симптомов.

Поскольку само по себе присутствие только *G. vaginalis* не имеет клинического значения, диагностическое тестирование на присутствие ее в организме используется редко, кроме как в случае конкретных исследовательских протоколов. Культура *G. vaginalis* также не является частью диагностики БВ. Высокая плотность колонизации *G. vaginalis* может быть указана в такой диагностике, но выявление количественных показателей культуры не входит в практику диагностической процедуры, особенно с учетом клинических и микроскопических методов.

Акцент на *G. vaginalis* послужил причиной создания огромного количества литературы, в которой этот конкретный организм, несомненно, имеет большое значение, но сам по себе не играет важной и одиночной роли в клиническом состоянии и не рассматривается как инфекция сам по себе. Более того, кажется, что мы сейчас



на пороге открытия других интересных микробов в вагинальной колонизации и вагинальном дисбиозе.

**Mobiluncus.** Изогнутые анаэробные подвижные палочковидные грамтрицательные микроорганизмы обнаруживаются в первую очередь во влагалище женщин с БВ, а также из-за их рефрактерности к культивированию на искусственных средах они могут присутствовать в вагинальной флоре в низких концентрациях намного чаще, чем показывают отчеты. Большинство сообщений литературы докладывает о наличии *Mobiluncus* в грамтрицательных вагинальных мазках (*Mobiluncus curtisii* описывают как короткую изогнутую палочку, а *Mobiluncus muliertis* — как длинную изогнутую палочку), хотя стоит указать, что идентификация организма до вида не всегда технически возможна только за счет окраски по Граму. Более того, идентификация организма по Граму требует определенного навыка, которого не имеют большинство акушеров-гинекологов.

*Mobiluncus* был первоначально описан Шпигелем и Робертсом (1984) и разделен на два вида: *M. curtisii* и *M. muliertis*, вместе с подразделением основного вида на подвиды *curtisii* и *holmsii*. Современные молекулярные методы дали таксономистам возможность разделить группу организмов на виды на основе схожести последовательностей ДНК, в основном 16S последовательностей рибосомальных генов. Это привело к выводу, что должно существовать два вида: *curtisii* и *muliertis*, а вот деление на подвиды для *M. curtisii* не было подтверждено (Тивелюнгер [и др.], 1996). Несмотря на существующий уровень таксономической ясности, очевидно, что нет никакой клинической разницы между видами.

Несмотря на то что количество литературы о *Mobiluncus* ограничено, чаще его представляют как вагинальный микроб, но существуют сообщения о его появлении и в других местах, например, в прямой кишке (Халлен [и др.], 1998) женщин с вагинальной колонизацией *Mobiluncus* (в основном таким же видом, как и во влагалище), также были сообщения о его изоляции в абсцессе груди (Стурм, 1989), хотя его роль в качестве первичного монопатогена требует солидной дополнительной достоверной информации.

Учитывая, что он обычно обнаруживается вместе с вагинальной флорой, особенно во время увеличения анаэробной популяции из-за БВ, можно ожидать, что будущие сообщения могут дать информацию о том, что этот организм находят в полимикробных инфекциях, появившихся из флоры нижних женских половых путей. Такая еще не доказанная роль предполагает, что будущие исследования, направленные на характеристику всех микробов в смешанной анаэробной инфекции, будут нацелены на поиск видов *Mobiluncus* среди других, легче культивируемых микроорганизмов.

В наиболее общем контексте *Mobiluncus* является одним из основных микроорганизмов, связанных с дисбиозом, который чаще известен как БВ.

Всякий раз, когда происходит окрашивание выделений женщин с БВ по Граму, существует вероятность, что опытный наблюдатель заметит изогнутые грамтрицательные палочки среди других бактерий в мазке. Поэтому, особенно когда используется 10-шаговая система оценки Ньюджента, наблюдателю необходимо искать изогнутые палочки и получать дополнительные баллы при нахождении похожих на *Mobiluncus* морфотипов. Эта система оценки начисляет 3 балла или меньше при обнаружении нормальной флоры, от 4 до 6 баллов при обнаружении промежуточной флоры, а 7 баллов и более — при обнаружении БВ. Из-за того что баллы начисляют за изогнутые грамтрицательные палочки, у тех, у кого 9 или 10 баллов, обязательно имеют изогнутые палочки в мазке.

БВ достаточно часто и, возможно, обычно встречается и без наличия *Mobiluncus*. В оригинальном исследовании Nugent (1991) оказалось, что меньше чем одна четверть

случаев БВ имела изогнутые палочки. DeLancy и Onderdonk (2001) обнаружили, что у беременных пациенток *Mobiluncus*-положительный БВ был ниже десятипроцентной распространенности. Исследование Culhane [et al.] (2006), которое было выполнено в Соединенных Штатах, предполагает, что *Mobiluncus* может наблюдаться приблизительно у 18 % беременных.

Более современным подходом к оценке наличия трудных в диагностике культур микроорганизмов в нижних женских половых путях является метод, основанный на ДНК, такой как ПЦР. Эта техника может использоваться, чтобы усилить известные последовательности от определенных организмов, включая *Mobiluncus*. В исследовании, о котором сообщают Obata-Yasuoka [et al.] (2002), мультиплексная полимеразная техника цепной реакции (т. е. ПЦР-реакция, которая в состоянии усилить определенные последовательности от более чем одной разновидности микроорганизма в той же самой реакции) для нескольких БВ-ассоциированных организмов показала, что 22 % пациенток с БВ имели положительные реакции на *Mobiluncus*, хотя те же самые люди имели также положительные реакции на другие организмы.

Хотя наличие *Mobiluncus* не может считаться неперенным условием БВ, это действительно поднимает вопрос о том, различен ли БВ с *Mobiluncus* (*Mobiluncus* + БВ) некоторым эмпирически доказуемым способом по сравнению с бактериальным вагинозом без *Mobiluncus* (*Mobiluncus* – БВ). Этот вопрос особенно важен, так как есть предварительные сообщения, что *Mobiluncus* может так или иначе усилить неблагоприятное течение БВ и приводить к осложнениям. Hauth [et al.] (2003) указывают, что беременные с *Mobiluncus* + БВ являются более склонными к преждевременному родоразрешению по сравнению с женщинами с *Mobiluncus* – БВ. Это связано с потенциальным синергичным эффектом *Mobiluncus* + БВ при преждевременных родах и малом весе плода при рождении, хотя это недостаточный признак, чтобы установить уникальную патогенность организма. Эти исследования имели соответствие с предыдущими наблюдениями в части того, что *M. mulieris* может быть более агрессивным и более вероятно может вызвать инфекцию за пределами нижних женских половых путей. Однако эти исследования нужно считать предварительными.

Пациенты при *Mobiluncus* + БВ более вероятно будут иметь ключевые клетки и положительный тест на амины.

Суммируя вышесказанное, *Mobiluncus* присутствуют у 25 % пациенток с БВ, *Mobiluncus* + БВ может представить субпопуляцию БВ, в которой клинические маркеры являются несколько более заметными, как и неблагоприятный результат беременности. Однако в настоящее время данный микроорганизм не был признан как отдельный инфекционный агент, а скорее как один из многих компонентов беспорядочной флоры, которая может встречаться при дисбиозе. Дальнейшее исследование будет необходимо, чтобы очертить определенную и уникальную роль этих организмов, но к настоящему времени мы не нашли свидетельства того, что этот микроорганизм должен быть идентифицирован и подлежать эрадикации отдельно от лечения основного БВ.

Клинические врачи должны ожидать, что рекомендации могут меняться, поскольку дальнейшее внимание исследования сосредоточено на этом организме и есть упоминания в литературе, что *Mobiluncus* мог быть маркером для субпопуляции случаев БВ, которые являются более трудными в лечении и более вероятно будут связаны с неблагоприятными исходами беременности.

***Atopobium vaginae*.** Недавно присутствие *Atopobium vaginae* было обнаружено у некоторых женщин с БВ, однако наше понимание его роли является еще более поверхностным, чем наше понимание о перечисленных выше микробных участниках БВ, и может остаться таким в течение достаточно долгого времени (Ferris [et al.], 2004).

## ПАТОГЕНЕЗ

Бактериальный вагиноз похож на инфекцию влагалища без типичных признаков воспаления.

Резкое снижение уровня молочнокислой микрофлоры, включающей в себя  $H_2O_2$ -продуцирующие лактобактерии, вплоть до ее полного исчезновения, является первичным проявлением комплекса предшествующих патологических сдвигов. У 96 % здоровых женщин все штаммы лактобактерий, заселяющие влагалище, —  $H_2O_2$ -продуценты. В противоположность этому при БВ только у трети пациенток определяются низкие уровни лактобактерий и только каждый 10-й изолят продуцировал перекись водорода. Внешние факторы, которые ослабляют потенциал лактобактерий посредством повышения pH, поддерживают развитие бактериального вагиноза. Такими факторами могут быть любая форма кровотечения во время беременности, очень активная половая жизнь, особенно с частой сменой партнеров, а также лечение антибиотиками с последующим разрушением лактобактерий. Недостаток эстрогена в послеродовом периоде также способствует бактериальному вагинозу.

Низкий уровень перекись-продуцирующих бактерий в составе вагинальной микрофлоры — предрасполагающий фактор для избыточного размножения гарднерелл, которые выявляются более чем у 90 % женщин в количестве  $10^7$ — $10^9$  КОЕ/мл исследуемого материала и становятся доминирующими над лактобактериями. Персистируя во влагалище, гарднереллы часто находятся в ассоциации со строго анаэробными бактериями, относящимися к родам *Mobiluncus*, *Prevotella*, *Bacteroides*, *Fusobacterium*, *Peptostreptococcus*, а также с бактериями вида *Mycoplasma hominis* и реже *Ureaplasma urealiticum*. Такая межмикробная ассоциация поддерживается специфическими каталитами, которые вырабатываются, с одной стороны, гарднереллами и, с другой — облигатно-анаэробными бактериями.

Уровень облигатных анаэробов при БВ повышается в 1000 раз. Увеличивается количество микроаэрофилов (*Gardnerella vaginalis*, *Mycoplasma hominis* и *Ureaplasma urealiticum*), факультативно-анаэробных микроорганизмов (*Streptococcus agalactiae*, *Staphylococcus epidermidis*, *Enterococcus faecalis*), а удельный вес лактобактерий снижается до 30 % от общего числа микроорганизмов.

Характерно, что гарднереллы не продуцируют амины. Эти бактерии высвобождают большое количество пировиноградной кислоты и аминокислот, которые утилизируются влагалищной микрофлорой. Таким образом, гарднереллы способствуют увеличению роста анаэробов, которые, в свою очередь, декарбоксилируют аминокислоты, увеличивая тем самым концентрацию аминов во влагалищном секрете.

Патомеханизм преждевременных родовых схваток или раннего преждевременного разрыва плодного пузыря при бактериальном вагинозе представляет собой местные проявления восходящей инфекции на плодных оболочках, которые посредством инфильтрации и травмы побуждают их к несвоевременному активированию таких биомедиаторов, как цитокины, лейкотриены и простагландины. После превышения определенного уровня медиаторов родовая деятельность либо травма плодных оболочек с последующим разрывом плодного пузыря становятся необратимыми.

## СВЯЗЬ БВ С АКУШЕРСКИМИ ОСЛОЖНЕНИЯМИ

На сегодняшний день установлен ряд заболеваний, у которых доказана связь с БВ:

- преждевременные роды и ПИОВ;
- ИАИ и хориоамнионит;
- бактериальная колонизация эндометрия (восходящая инфекция);

- послеродовые инфекционно-воспалительные заболевания (ИВЗ);
- послеоперационные осложнения;
- инфекционные послеабортные осложнения;
- плазмочито-клеточный эндометрит;
- низкая масса тела плода при рождении;
- морфофункциональная незрелость плода;
- хроническая гипоксия плода.

Глубокие нарушения вагинальной микрофлоры при БВ являются фактором риска в плане последующего развития различных осложнений беременности, родов и послеродового периода. Преждевременные роды и ПИОВ наблюдаются в 2–4 раза чаще у беременных с БВ по сравнению с беременными с нормоценозом влагалища.

Многие БВ-ассоциированные микроорганизмы вырабатывают такие факторы вирулентности, как протеазы, муциназы, сиалидазы и эндотоксин. Например, повышенный уровень содержания протеазы во влагалищном отделяемом связывался с преждевременными родами и был отмечен среди около половины женщин, перенесших преждевременный разрыв плодных оболочек. Сиалидазы или нейраминидазы являются ферментами, способными изменить ответ организма на бактериальную инфекцию. Организмы, обитающие во влагалище и способные вырабатывать салидазу, включают в себя некоторые разновидности *G. vaginalis* и большинство разновидностей *Prevotella bivia*. Женщины с БВ имеют повышенный уровень концентрации данных организмов во влагалище.

Еще один вид фермента, вырабатываемого влагалищными бактериями, — это муциназа, которая гораздо чаще встречается среди женщин с БВ. Выработка муциназы частично объясняет, каким образом организмы, относящиеся к БВ, проходят через барьер слизистой в шейку матки, чтобы проникнуть в верхние отделы половых путей и вызвать заражение оболочек плодного пузыря, амнионит или ПЭ. Муциназа была обнаружена у около половины женщин с БВ и около одной четвертой женщин, не страдающих данным синдромом.

Способность микроорганизмов продуцировать такие ферменты, преодолевать локальные барьерные механизмы слизистой цервикального канала, проникать в клетки эпителия околоплодных оболочек, разрушая определенные типы коллагена, составляющего каркас соединительной ткани плодных оболочек, повышает опасность возникновения субклинической ИАИ во время беременности и ПИОВ. В результате повреждения клеточных мембран, разрыва внутриклеточных органелл (лизосом) выходит большое количество арахидоновой кислоты и фосфолипазы  $A_2$ . Арахидоновая кислота запускает синтез простагландинов  $E_2$  и  $F_{2a}$  из тканевых фосфолипидов амнио-нального эпителия. Увеличение продукции простагландинов ведет к запуску процесса родовозбуждения, раскрытию шейки и ПИОВ.

В результате большого количества исследований была установлена взаимосвязь между организмами, относящимися к БВ, и заражением околоплодной жидкости. Сильвер и его коллеги заявили о более высоком уровне заражения околоплодной жидкости среди женщин с патологической флорой влагалища согласно результатам окраски по Граму. Эти женщины также были более склонны к наличию *G. vaginalis* и *Mycoplasma hominis*, обнаруженных в их околоплодной жидкости. Ко всему прочему результаты исследований показали, что БВ увеличивает риск возникновения клинического амнионита среди женщин, перенесших кесарево сечение, почти вчетверо.

Возможно, наиболее веские доказательства, указывающие на то, что наличие БВ во влагалище является фактором риска заражения околоплодной жидкости, предоставлены в ходе исследований жидкости, взятой у женщин во время

преждевременных родов, путем трансабдоминального амниоцентеза. Граветт и его коллеги заявили, что диагноз БВ был поставлен пяти женщинам из пяти, у которых околоплодная жидкость содержала организмы, относящиеся к БВ, и только у 14 из 39 женщин, у которых околоплодная жидкость была стерильна. Авторской группой были отобраны 225 женщин с неповрежденными плодными оболочками, госпитализированных по причине преждевременных родов на не менее чем 34-й неделе беременности. Околоплодная жидкость снова была взята путем трансабдоминального амниоцентеза. Из 43 женщин данной группы, страдающих БВ, у 10 (23 %) были обнаружены бактерии в околоплодной жидкости в сравнении с 13 (10 %) из 126 женщин с нормальной микрофлорой влагалища. Простейшие микроорганизмы, которые были обнаружены в околоплодной жидкости женщин с БВ во время преждевременных родов, это *Fusobacterium nucleatum*, анаэробные грамотрицательные палочки, *G. vaginalis* и микоплазмы половых органов. Данные исследования ясно указывают на то, что микроорганизмы, относящиеся к БВ, могут проникать в цервикальную слизь, в оболочку плаценты и вызывать заражение околоплодной жидкости, даже когда плодные оболочки остаются неповрежденными.

Женщины с БВ почти в три раза более склонны к гистологическим проявлениям хориоамнионита, а также почти в три раза более склонны к появлению микроорганизмов в оболочках плодного пузыря в сравнении с женщинами с нормальной влагалищной микрофлорой. Хотя *Ureaplasma urealyticum* часто бывает обнаружена в околоплодной жидкости или оболочке плаценты, наличие организмов одного этого вида не связано с преждевременными родами. В то время как наличие облигатно-анаэробных грамотрицательных палочек, таких как *F. nucleatum*, *Bacteroides ureolyticus*, *P. bivia*, и анаэробных грамположительных кокков, соотносят как с преждевременными родами, так и с гистологическими проявлениями хориоамнионита.

К третьему типу инфекций верхних отделов половых путей, чаще всего обнаруживаемых у женщин с БВ, чем у женщин с нормальной вагинальной микрофлорой, принадлежит ПЭ. Женщины, страдающие БВ после кесарева сечения, почти в четыре раза более склонны к развитию ПЭ в сравнении с женщинами с нормальной микрофлорой влагалища. Безрезультатность профилактики антибиотиками для предотвращения послеродового инфицирования среди этих женщин вероятно из-за совокупности факторов, включая неверный выбор антибиотика, предшествующую скрытую инфекцию и/или неудачную попытку назначить соответствующий антибиотик для предотвращения заражения.

Одна из научных работ, принадлежащая к серии продолжительных исследований, для которых были отобраны женщины на ранних сроках беременности, поддерживает мнение, что организмы, относящиеся к БВ, могут проникать в верхние отделы половых органов на сравнительно ранних сроках беременности. По крайней мере три исследования показали, что количество случаев смерти плода во время II триместра беременности среди женщин с БВ в три раза превышает количество аналогичных случаев среди женщин с нормальной микрофлорой влагалища. Эти данные широко интерпретируются как доказательство того, что организмы, связанные с БВ, могут быть причиной хронических инфекций верхних отделов половых путей во время беременности и что эти инфекции в некоторых случаях могут приводить к самопроизвольному аборт или позднему выкидышу во II триместре беременности. Хотя в ходе нескольких случайно выбранных клинических исследований было сделано предположение, что лечение БВ способно уменьшить количество случаев преждевременных родов, потребуются дополнительные исследования, чтобы определить, сможет ли раннее лечение БВ привести к уменьшению количества случаев выкидышей и преждевременных родов.

Доказана взаимосвязь между БВ и функциональной незрелостью органов и систем плода к сроку родов. При прохождении ребенка через родовые пути женщины с БВ слизистая глотки ребенка может колонизироваться бактериями вида *Mycoplasma hominis*.

*G. vaginalis* иногда рассматривается как причина экстрагенитальной инфекции, хотя подобные случаи чрезвычайно редки. Различные медицинские доклады описывают ее изоляты в мочевыводящих путях, абсцессы у пациентов мужского пола, взрослых или новорожденных с бактериемией. Имеются несколько докладов о вторичном реактивном артрите по отношению к инфекции *G. vaginalis* (Франсуа [et al.], 1997; Шапир [и др.], 2002). Таким образом, доклады об экстрагенитальной изоляции гарднереллы, кажется, относятся к отдельным случаям и служат напоминанием, что практически любой организм, даже если речь идет об ограниченной вирулентности, иногда может быть причиной инфекционных заражений.

### ФАКТОРЫ РИСКА

Чтобы вызвать БВ, одной передачи микроорганизмов половым путем недостаточно. Для развития заболевания необходимо наличие дополнительных факторов риска. К предрасполагающим факторам, ведущим к развитию БВ, можно отнести следующие:

- применение антибиотиков;
- длительное использование внутриматочной контрацепции (ВМК);
- перенесенные или сопутствующие воспалительные заболевания половых органов;
- нарушение гормонального статуса;
- изменение состояния местного иммунитета;
- воздействие малых доз ионизирующего облучения;
- стрессовые воздействия на организм.

### ДИАГНОСТИКА

Врач, который стремится помочь пациенту с симптомами вагиноза, обязан провести его осмотр, хотя некоторые врачи утверждают, что могут диагностировать вагиноз по телефону, выслушав подробное описание симптомов. Стоит отметить, что недавнее исследование показало, что даже при физическом обследовании пациента, может быть поставлен ложный диагноз. Анамнез и исследование характера выделений путем микроскопического исследования, включая тест с гидроксидом калия, может помочь врачу в диагностике вагиноза. Основой лабораторной диагностики БВ является микроскопическое исследование мазков со слизистой влагалища, окрашенных по Граму, которое проводится в рамках диагностики других нозологий — кандидоза, трихомониаза и других ИППП.

Этиологическая диагностика включает выявление и анализ соотношения морфотипов микроорганизмов флоры влагалища.

**Клинические проявления.** Пациентки с БВ, как правило, предъявляют жалобы на обильные выделения из половых путей белого или серого цвета, часто с неприятным запахом. Длительность существования этих симптомов может исчисляться годами, выделения становятся более густыми, липкими, равномерно распределяются по стенкам влагалища, могут пениться. Количество белей варьирует от умеренных до обильных, в среднем составляя 20 мл в сутки. Жалобы на зуд, дизурические расстройства встречаются у 20 % пациенток с БВ. Характерным признаком БВ является отсутствие воспалительного процесса стенок влагалища. В ряде случаев у женщин могут вообще отсутствовать какие-либо субъективные жалобы.

На сегодняшний день в медицине преобладают два набора диагностических критерий БВ: первый, комбинированный с микроскопией (критерии Амселя), основан на пациенте и его симптомах, второй — базируется только на микроскопическом исследовании выделений (критерии Ньюджента).

Применяемые критерии для диагностики БВ были введены R. Amstel [et al.] в 1983 г. и получили международное признание. Предварительный диагноз может быть поставлен в случае обнаружения следующих клинических признаков:

- обильные, серого цвета жидкие гомогенные бели с неприятным запахом, прилипаящие к стенкам влагалища;
- появление запаха «гнилой рыбы» при проведении аминного теста с вагинальными выделениями;
- повышение значений pH вагинального секрета  $> 4,5$ ;
- в мазке, окрашенном по Граму, при микроскопическом исследовании отделяемого из заднего свода влагалища обнаруживаются наличие «ключевых клеток», резкое снижение или полное отсутствие лактобактерий, присутствие большого количества грамвариабельной флоры.

По критериям Амселя для диагностики БВ необходимо наличие любых трех симптомов из перечисленных выше. По результатам критериев Амселя можно определить, является ли тест пациента позитивным или негативным.

*Аминный тест.* Анаэробные бактерии ответственны за выработку первичных аминов (кадаверин, путресцин и др.), придающих влагалищным выделениям неприятный запах, который может усиливаться во время полового контакта, при попадании во влагалище спермы, имеющей высокую pH. Этот запах сравнивают с запахом «гнилой рыбы», он усиливается при добавлении к выделениям 10 % KOH.

*pH влагалищного отделяемого.* С выработкой аминов анаэробными бактериями связывают также и увеличение pH влагалищного отделяемого, в норме не превышающего 4,5. Повышение значений pH обусловлено также выраженным снижением уровня молочнокислых бактерий, которые в норме, вырабатывая молочную кислоту, поддерживают кислую среду во влагалище.

Для диагностики БВ, помимо критериев, включающих оценку клинической картины заболевания (критерии Амселя), используют лабораторные исследования. В лабораторной практике в настоящее время — критерии (баллы) Ньюджента, критерии (уровни) Хэй-Айсон, критерии ВОЗ и др.

**Микроскопическое исследование.** Общепринятый метод диагностики бактериального вагиноза — микроскопическое исследование мазка со слизистой влагалища, окрашенного по Граму, в ходе которого проводят анализ соотношения различных морфотипов микроорганизмов: лактобактерий, составляющих основу нормофлоры влагалища и условно-патогенных микроорганизмов. Наличие ключевых клеток в мазке в настоящее время расценивается как основной и наиболее достоверный критерий БВ.

*Балльная шкала Ньюджента (1991),* основанная на подсчете бактерий в мазке, окрашенном по Граму, определенной морфологии и характера окрашивания, соответствующих лактобактериям, гарднереллам и мобилунксу (флора, которая наиболее часто ассоциируется с БВ). Ответ выдается в виде баллов от 0 до 10. Нормальное состояние биоценоза влагалища соответствует 0—3 баллам (доминирует морфотип *Lactobacillus spp.*), 4—6 баллов — промежуточное состояние, более 6 баллов — БВ (доминируют морфотипы *G. vaginalis* и *Mobiluncus spp.*). В настоящее время считается золотым стандартом в диагностике БВ.

Внимание акушеров привлекает к себе так называемая «переходная флора». Установлено, что в трети случаев «переходная флора», выявленная в 1-й половине бере-

менности, в последующем изменяется на нормальную микрофлору, в трети случаев ситуация не изменяется и в трети случаев развивается БВ. Критерии Ньюджента предоставляют пространство для баллов и возможность категоризировать пациенток как имеющих БВ, даже если у них мало или нет симптомов.

*Критерии (уровни) Хэй-Айсона* также основаны на результатах микроскопии мазка, окрашенного по Граму, и оценке соотношения *Lactobacillus spp.* и другой микрофлоры влагалища. Ответ выдается в виде степени нарушения микрофлоры:

- уровень 0 — эпителиальные клетки, бактерии отсутствуют;
- уровень I — нормальная вагинальная микрофлора (морфологические типы *Lactobacillus spp.*);
- уровень II — уменьшение количества *Lactobacillus spp.*, смешанная бактериальная флора;
- уровень III — смешанная бактериальная флора, малое количество или полное отсутствие *Lactobacillus spp.*;
- уровень IV — грамположительные кокки.

*Критерии ВОЗ* определяют два состояния:

1) «норма», если в мазке присутствуют только морфотипы *Lactobacillus* или морфотипы *Lactobacillus* доминируют на фоне небольшого количества других морфотипов;

2) «бактериальный вагиноз», если *Lactobacillus* отсутствуют или присутствуют в небольшом количестве на фоне смешанной микрофлоры и ключевых клеток.

Интересно, что многие считали, что один метод лучше другого на основе объективности/субъективности, однако следует иметь в виду, что даже микроскопические наблюдения требуют умения и здравого смысла, так же как и клинические. Продолжают появляться работы, в которых один метод противопоставляется другому, чтобы определить чувствительность и специфичность индивидуальных элементов каждого из них. На практике, однако, кажется, что исследователь будет использовать все наблюдения независимо от того, каким параметрам они соответствуют.

Естественно, с помощью различных систем оценки исследователи пытались узнать ценность каждого из них. В отчете за 2004 г. из Тайланда сравнили критерии Амсея (золотой стандарт) с критериями Ньюджента: 65,6 % чувствительности и 97,3 % специфичности, 80,8 % позитивного диагноза и 94,2 % негативного диагноза. Они также заметили, что уровень pH и тест на запах, если использовать их вместе, были достаточными для 100 % чувствительности. И напротив, в отчете за 2005 г. из Чикаго баллы Ньюджента принимались за золотой стандарт. Согласно отчету только у 75 пациенток были диагностированы БВ с 37 % чувствительности и 99 % специфичности, что привело их к заключению, что «критерии Амсея были менее предсказуемыми».

Полученные данные между двумя отчетами просто поражают, однако имеется также много различий в подходах. В отчетах указаны разные группы населения, разные методы сбора материала и разные подходы к отбору пациентов у исследователей, возможно, было разное оборудование.

Неудивительно, что возникло желание развивать методы диагностики БВ, которые являются менее субъективными, нежели клинические или микроскопические исследования. Повышение сиалидазы, которое может произойти в случае анаэробного разрастания, было предложено в качестве диагностического теста и даже было поставлено на поток. Коммерческий тест (BVBlue), будучи сравнен с критериями Амсея и Ньюджента, показал общую точность выше чем 90 %. «Руководство по лечению ИППП», выпущенное Центром по контролю и профилактике заболеваний (CDC), утверждает, что тест гибридизации ДНК для высокого уровня *G. vaginalis* (Becton Dickinson's



Affirm) может иметь клиническое применение и что другие тесты (Quidel Quick Vue для триэтиламина и повышенного pH) или бланковый тест на пролин аминопептидазы (Quidel) могут бы полезны для диагностики БВ.

**Культуральное исследование.** Подтверждением правильности предварительного диагноза является оценка количественного и качественного состава микрофлоры выделений из влагалища. Поскольку БВ характеризуется снижением колонизации *Lactobacillus* с сопутствующим увеличением *G. vaginalis* и анаэробной бактериальной колонизацией, количественный показатель культуры становится информативным, однако такие методы в клиническом использовании непрактичны. Культуральное исследование при диагностике БВ малоинформативно из-за трудности культивирования анаэробных микроорганизмов, их значительного видового разнообразия и сложности клинической интерпретации результатов.

**Молекулярно-генетические методы.** Новые молекулярные методы, направленные на количественные исследования культуры, такие как количественные ПЦР в реальном времени, дают исследователям возможность для количественного определения относительного количества копий ДНК конкретного микроорганизма. Методом ПЦР можно определять присутствие в вагинальных выделениях таких бактерий, как гарднерелла, микоплазма, уреоплазма, мобилунккус.

В настоящее время выявление ДНК микроорганизмов — маркеров БВ в большинстве случаев ограничено обнаружением ДНК *G. vaginalis* методом ПЦР с различными вариантами детекции продуктов реакции (электрофорез, гибридизационно-флуоресцентная детекция по конечной точке и в реальном времени). Учитывая, что у 40–50 % женщин без БВ обнаруживается *G. vaginalis*, выявление только указанного микроорганизма не может являться критерием для постановки диагноза БВ.

БВ-ассоциированные микроорганизмы являются комменсалами влагалища, поэтому для постановки диагноза «бактериальный вагиноз» только качественной оценки состава микрофлоры недостаточно, результаты исследования должны включать количественный анализ. Использование мультиплексной ПЦР в реальном времени позволяет устанавливать количественные соотношения между ДНК микроорганизмов — маркеров БВ (*G. vaginalis*, *A. vaginae*) и лактобактериями (*Lactobacillus spp.*), однако внедрение таких тестов в практику требует дополнительной клинической и лабораторной валидации.

Молекулярные методы, вероятно, не вытеснят простые клинические наблюдения, которые проводят опытные практики и, конечно, не являются экономически эффективными. Тем не менее более широкое использование молекулярных методов, несомненно, произойдет в будущем. Была продемонстрирована чувствительность и специфичность диагноза БВ на молекулярной основе, хотя он и имеет много условий для проведения, таких как количественное соотношение организмов, уровень необходимой конкретизации (уровень родовой принадлежности или более конкретный) и точки отсечки для значительных уровней организмов.

Возможно, наиболее интересная область молекулярной характеристики — открытие возможной причастности ранее неизвестных видов микробов, некоторые из которых не являются легко культивируемыми, в вагинальных образцах здоровых женщин и тех, у которых присутствует БВ. В ряде работ были использованы усиление и последовательность 16-рибосомных РНК-генов и обнаружено, что и *Lactobacillus*, и *Gardnerella* могут преобладать во флоре здоровых женщин, как и *Bifidobacterium*, *Prevotella*, *Pseudomonas* и *Streptococcus*. Новые молекулярные методы, применяемые к вагинальной флоре, способствовали открытию того, что организмы, такие как *Atopobium*, могут быть доминирующими в нормальной флоре организма и что до сих

пор непризнанные и трудные для культивирования организмы могут играть важную роль во флоре и в БВ.

### ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА

Заболевания, вызывающие синдром патологических выделений из влагалища: уrogenитальный трихомониаз, кандидозный вульвовагинит, аэробный вагинит; ИППП: хламидийная, гонококковая инфекция, инфекция, вызванная *M. genitalium*.

### ЛЕЧЕНИЕ

Успех лечения пациенток с БВ зависит от своевременной и правильной постановки диагноза на основании данных анамнеза, клинических данных и результатов лабораторных методов исследования. Целью лечения является восстановление нормальной микрофлоры влагалища и элиминация условно-патогенных микроорганизмов, не характерных для данного экотопа.

При лечении вагинальных заболеваний, таких как БВ, можно использовать два подхода: системный или местный.

Последние клинические рекомендации CDC включают в себя семидневный курс перорального метронидазола (500 мг два раза в день), метронидазол в виде интравагинального геля (пять дней) или клиндамицин в виде крема (семь дней). **Иммунокорректоры (по показаниям Виферон 500 000 МЕ 2 раза в сутки в течение 10 дней).**

Так как основными БВ-ассоциированными микроорганизмами являются облигатно-анаэробные бактерии, препаратами выбора для этиотропной терапии являются антибактериальные препараты антианаэробного спектра действия. На сегодняшний день наилучший эффект при этом заболевании дают метронидазол, его аналоги и клиндамицин. В терапии беременных применяют метронидазол, содержащий имидазольное кольцо. Интересно, что гарднереллы устойчивы к метронидазолу, но препарат активен в отношении неспорообразующих анаэробных бактерий. Следствием этого является разрушение синергической связи между анаэробами и гарднереллами, что и приводит к лечебному эффекту. Кроме того, считается, что метаболиты метронидазола обладают большей активностью по сравнению с нативным препаратом в отношении гарднерелл.

Основным альтернативным препаратом в лечении БВ является интравагинальное применение клиндамицина. При местной аппликации препарат вносится непосредственно в нишу, колонизированную возбудителями заболевания, чем достигается высокая эффективность использования малых доз антимикробного препарата и исключение системного воздействия. Эти преимущества позволяют использовать его у беременных женщин. Клиническая эффективность местно применяемых метронидазола и клиндамицина достигает 85—94 %.

В акушерской практике клиндамицин и метронидазол назначаются беременным с БВ для профилактики таких осложнений, как преждевременные роды. Есть данные о хорошем эффекте совместного применения клиндамицина и токолитиков у женщин с угрозой преждевременных родов.

Отсутствие высоких уровней *Lactobacillus* во влагалищной среде предполагает, что пробиотический подход к БВ может быть целесообразным по окончании курса антимикробных препаратов с использованием пробиотических бактерий либо для вытеснения множества БВ-ассоциированных микроорганизмов. Это остается активной областью исследований в настоящее время.

Терапевтический эффект препаратов, содержащих лактобактерии и бифидобактерии, связан со снижением pH вагинальной среды в процессе жизнедеятельности этих

микроорганизмов, а также с антагонистической активностью их по отношению к условно-патогенным микроорганизмам.

На фоне применения биотерапевтических препаратов может отмечаться стимуляция роста индигенной лактофлоры. Неспецифическое иммуностимулирующее воздействие объясняется повышением лизосомального индекса лейкоцитов, уровня секреторного IgA, количества активизированных нейтрофилов и других параметров локального иммунитета.

При лечении вагинальных дисбактериозов необходимо параллельно проводить оценку состояния микрофлоры кишечника и коррекцию флоры кишечника.

**Этиотропная терапия БВ во время беременности. Препараты выбора:**

- метронидазол 500 мг внутрь 2 раза в сутки или 250 мг внутрь 3 раза в сутки в течение 7 дней (назначается со II триместра беременности) или
- клиндамицин 300 мг внутрь 2 раза в сутки в течение 7 дней.

Контроль: через 2 нед. — мазок на флору («ключевые клетки»).

## Вульвовагинальный кандидоз

2.3

### ОБЩИЕ ПОЛОЖЕНИЯ И ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Кандидозные (монилиальные) вульвовагиниты — инфекционно-воспалительные заболевания, вызываемые условно-патогенными возбудителями — дрожжеподобными грибами (лат. *monilia*) рода *Candida*, стоят на втором месте по частоте встречаемости после БВ. До 1984 г. их подразделяли на род *Candida* и род *Torulopsis*, однако по рекомендации Yarrow и Meyer из таксономических соображений перевели в род *Candida*.

Приблизительно в 80 % случаев вагинальный кандидоз обусловлен *Candida albicans*, приблизительно в 10 % — *Candida (Torulopsis) glabrata* и в оставшихся 10 % приблизительно десятью остальными видами, например *Candida guilliermondii*, *Candida krusei*, *Candida tropicalis*, *Candida parapsilosis*, *Candida kefyr (pseudotropicalis)* и пр.

Грибы рода *Candida* у значительного числа здоровых людей колонизируют слизистые оболочки ЖКТ, ротовой полости, урогенитального тракта и поверхность кожи, не вызывая развития патологического процесса. Однако у лиц, имеющих врожденные или приобретенные нарушения иммунитета, гормональный дисбаланс или длительно применяющих антибактериальные препараты, возможно активное размножение дрожжеподобных грибов, нарушающее баланс микрофлоры и приводящее к развитию инфекционно-воспалительного процесса. У женщин наиболее частая форма урогенитального кандидоза — кандидозный вульвовагинит, сопровождающийся воспалением слизистой влагалища и вульвы и выделениями из влагалища. Воспалительный процесс может распространяться на слизистую уретры и мочевого пузыря. Примерно у 5 % женщин вульвовагинальный кандидоз приобретает рецидивирующий характер (4 и более эпизодов в год).

Установлено, что 75 % от числа всех женщин имели по крайней мере один случай кандидозного вульвовагинита, а 50 % от общего числа женщин имели два и более случаев этого заболевания. У не леченных антимикотическими препаратами женщин на 40-й неделе беременности приблизительно в 30 % случаев наблюдается вагинальная колонизация.

## ЭТИОЛОГИЯ

*Candida albicans* — диморфный грамположительный гриб, который может существовать как в дрожжевой, так и в мицелиальной форме. Рост организма либо на поверхностях, либо в биологических жидкостях приводит к образованию дрожжеподобных форм размером 2–3 × 4–6 мкм. Когда организм растет в тканях, образуются как гифы, так и псевдогифы (рис. 2.6). Они распространены в инфицированных тканях.

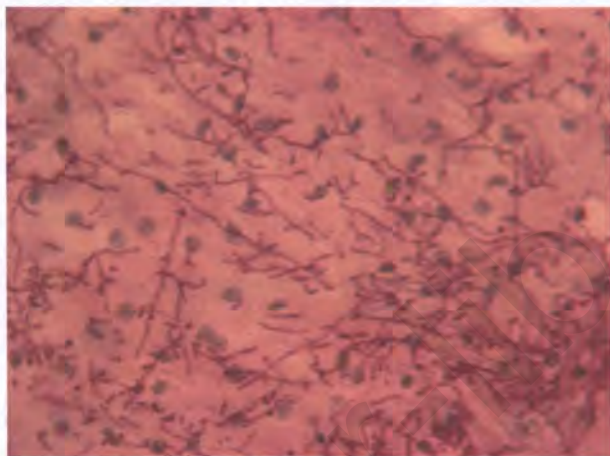


Рис. 2.6. Грибы рода *Candida* представлены округлыми почкующимися дрожжевыми клетками, псевдогифами и септированными гифами

Женские половые органы являются сложной микробиологической средой. Микробиологическое присутствие данного микроорганизма не обязательно говорит о заболевании. В зависимости от возрастной группы, географического положения и социально-экономического статуса до 41 % женщин могут являться носителями одного или нескольких видов *Candida* как «нормальной» составляющей флоры влагалища. Выявлено более 400 штаммов *Candida*. Вагинальный тропизм не подтвержден.

У женщин *C. albicans* в норме может присутствовать в составе микрофлоры кишечника, кожи, скапливаться под ногтями. Из влагалища *C. albicans* может высеваться в количествах, достигающих 104 КОЕ/мл исследуемого материала, при этом не вызывая развития патологического процесса. Количество дрожжеподобных грибов рода *Candida* может повышаться во время беременности. Это связывают с тем, что при физиологической супрессии клеточного иммунитета, происходящей у беременных женщин, и высоком уровне гликогена создаются благоприятные условия для роста и размножения дрожжеподобных грибов.

Среди женщин, которые являются носителями штамма *Candida* в вагинальной флоре, у 45 % обнаруживается присутствие одного или нескольких дополнительных штаммов. В то время как частота заболеваний, вызванных кандидозными организмами как составляющими нормальной флоры влагалища, является значительной, вполне вероятно, что основным резервуаром для организма служит желудочно-кишечный тракт. *C. albicans* была извлечена из 65 % образцов кала желудочно-кишечного тракта в случайной выборке населения. Пациенты с колонизированным влагалищем неизменно являются носителями того же организма в кишечнике. Исследования, проведенные

среди здоровых взрослых, показывают, что *C. albicans* может быть выделена из ротоглотки у 30 % здоровых половозрелых людей, у 50 % из тонкой кишки, у 50 % из подвздошной кишки и у 60 % из прямой кишки. Виды дрожжей, выделенные из влагалища женщин с обостренным вульвовагинальным кандидозом, вероятно, являются теми же самыми видами, которые были найдены в ротовой полости обоих партнеров, а также в образцах мужской эякуляции. В этом исследовании культуры полости рта партнеров-мужчин были положительны в 36 % случаев, культуры эякулята были положительными в 15 %, ректальные культуры были положительными в 33 %. В культурах простаты не было выявлено ни одного положительного случая. Отсутствие дрожжей в простате и их присутствие в эякуляте, возможно, говорит о том, что лечить необходимо семенные пузырьки как резервуар для повторных заражений.

Половой контакт в передаче заболевания играет весьма скромную роль, однако он, как и травма половых органов, может послужить пусковым механизмом у предрасположенной к микозу женщины. Бессимптомный перенос дрожжей на половом члене происходит у 5–25 % мужчин — партнеров женщин с вульвовагинитным кандидозом. Микроорганизм может быть выделен в основном из корональных борозд. Отсутствие обрезания обычно не является значимым фактором. Ротоглоточные посевы культур женщин с рецидивирующим кандидозом были положительными у 36 % пациентов. Ротовая полость женщины может быть источником для колонизации кандидой мужчины с последующей повторной инокуляцией микроорганизма в вагинальную флору. В то время как количество случаев выделения микроорганизма из ректальной области у женщин с хроническим вульвовагинитом сравнимо с результатами контрольной группы населения, как оральный, так и вагинальный перенос организма встречается чаще среди тех, кто имеет хронические или рецидивные заболевания в сравнении с контрольными группами.

Несмотря на большое количество штаммов, спектр штаммов кандиды, вызывающих вульвовагинит, небольшой. *Candida albicans* из-за повышенной патогенности в  $\frac{2}{3}$  всех случаев является возбудителем вульвовагинальных микозов. Одна треть случаев связана с *C. tropicalis*, *C. pseudotropicalis*, *C. stellatoidea*, *C. krusei* и *C. guilliermondi*.

Для того чтобы индуцировать заболевание, штаммы *Candida* должны иметь возможность прикрепляться к клеткам плоского эпителия. Адгезия может возникать и между кандидозными микроорганизмами и небиологическими материалами, такими как катетеры, благодаря электростатическим силам или дополнительным рецепторам и лигандам. Микроорганизмы *Candida* (но не *C. albicans*) обладают не очень хорошей способностью прикрепляться к вагинальным эпителиальным клеткам. Выявлено, что *C. albicans* также обладает способностью вырабатывать глиотоксин, который способен нарушать жизнеспособность и функцию лейкоцитов. Под его воздействием меняется геометрия нейтрофилов и их функциональные характеристики, включая хемотаксическую способность, продукцию ими супероксиданиона, поглощение и переваривание бактерий. С другой стороны, было обнаружено, что *C. albicans* могут вырабатывать так называемый антинейссерия-фактор, который способен подавлять размножение и колонизацию влагалища *N. gonorrhoeae*.

### ПАТОГЕНЕЗ

При сравнении изолятов пациентов с рецидивирующим и/или хроническим кандидозным вульвовагинитом с изолятами больных пациентов с бессимптомной колонизацией никаких различий замечено не было. Основными факторами, определяющими болезнь, являются наличие организма и некоторые локальные изменения в условиях, которые позволяют организму прикрепиться и реплицироваться. Вульвоваги-

нальный кандидоз — заболевание, редко передающееся половым путем. В более чем 85 % случаев микроорганизмы заселяются из эндогенных источников. И в менее 10 % случаев сексуальные контакты могут приводить к развитию заболевания. Явное различие между бессимптомной колонизацией и кандидозным вульвовагинитом — частота репликации микроорганизма. При бессимптомной колонизации количество микроорганизмов составляет 102—105 КОЕ/мл вагинальной жидкости.

Возникновение болезни из состояния предварительной колонизации сопровождается количественным изменением репликации организма (> 106 КОЕ/мл вагинальной жидкости). Кандидозный вульвовагинит у женщин после менопаузы и у девочек до менахе встречается редко. Наиболее распространенные предрасполагающие факторы — содержание гликогена во влагалищном секрете, особенно в период беременности, и влажность. Болезнь чаще всего встречается среди женщин, живущих в тропических районах с длительными периодами высокой температуры и влажности. Ключ к сокращению степени обострения вульвовагинального кандидоза — снижение степени пораженности или же полное искоренение микроорганизма из потенциальных резерватов. Исследования показали, что при поражении отдельных резерватов кандидозом III типа, например, ротовой полости, семенников, мочевого пузыря или же кишечника, в этой группе пациентов, не страдающих от вульвовагинита, можно начинать вводить меры для предотвращения рецидива. Прерывистая, краткосрочная ежемесячная терапия и постоянная терапия ежедневного употребления малых доз противогрибковых препаратов снижают частоту рецидивов среди этого типа пациентов. Точная терапевтическая стратегия нуждается в научном подтверждении.

## КЛАССИФИКАЦИЯ

Хотя кандидоз женских половых органов является моноэтиологической болезнью, данная классификация вульвовагинального кандидоза составлена из трех отдельных типов его происхождения.

### *Классификация вульвовагинального кандидоза*

#### *I тип*

Первичный кандидозный вульвовагинит:

- вульвит;
- вульвовагинит с преимущественным участием вульвы;
- вагинит с относительно минимальным участием вульвы.

#### *II тип*

Вульвовагинальный кандидоз, связанный с антибиотикотерапией:

- вторичный, связанный с системной терапией и не связанный с условиями среды;
- «пинг-понг»-вагинит.

#### *III тип*

Системный кандидозный вульвовагинит:

- беременность, контрацептивы с высокими дозами эстрогена;
- стероиды;
- сахарный диабет;
- дисфункция Т-клеток:
  - врожденная
  - приобретенная.

**Первичный кандидоз.** Первичный кандидоз имеет спектр заболевания, разделяющийся на вульвит, с одной стороны, и вагинит — с другой. Наличие клинически выраженного вульвита для этой группы более характерно. Повышенная увлажненность является ее основным фактором развития. В этих случаях терапия должна быть одно-

временно направлена на лечение половых губ, а также на лечение вагинального резервата.

**Кандидоз, вызванный антибиотикотерапией.** Антибиотик-ассоциированные кандидозные вагиниты могут возникать после назначения любых типов антимикробных препаратов широкого спектра действия. Не исключает возможности развития кандидозных вульвовагинитов и местное применение антибиотиков, хотя вероятность данного заболевания при этом снижается.

Антибиотик-ассоциированный кандидоз развивается из-за изменения окружающей среды в связи с массивной гибелью анаэробной вагинальной флоры, которая регулирует pH. Ингибирующее действие бактериоцинов и бактериоциноподобных продуктов зависит от кислотности влагалища. Еще одним из важных факторов развития вторичных кандидозных вагинитов является дефицит лактобактерий, продуцирующих  $H_2O_2$ . Однако те беременные, родовые пути которых колонизированы лактобактериями, продуцирующими перекись водорода, становятся устойчивыми к развитию у них симптоматически проявляющихся кандидозных вульвовагинитов. Истребление бактерий, прикрепленных к рецепторам эпителиоцитов, освобождает эти сайты для прикрепления дрожжевых клеток *Candida*. Элиминация селективных бактерий, особенно анаэробов, в отдельных случаях позволяет *Candida* реплицироваться неограниченно. Для этой группы пациентов более характерен вагинит, чем вульвовагинит. Основной терапевтической целью при лечении болезни, вызванной антибиотиками, является элиминация возбудителя из вагинального резервата. Если этот фактор устранен, но не было проведено одновременного интенсивного лечения вульвита, то следует ждать рецидива. Некоторое предпочтение отдается лечению таблетками за счет лучшего соблюдения больными режима приема.

**Вагинит «пинг-понг».** Вагинит «пинг-понг» — вариант кандидоза, вызванного антибиотиками. Но в этом случае антимикробная терапия применяется для лечения предшествующих инфекций половых путей, а не инфекций, связанных с остальными системами органов. Классическое развитие болезни: у больного на короткий период времени значительно улучшается самочувствие, а затем симптомы возвращаются. Необходимо повторное полное обследование пациента во избежание назначения лекарств, которые только усугубят ситуацию. «Пинг-понг»-вагинит наиболее распространен среди пациентов с БВ, которые перорально принимают метронидазол. У пациентов с БВ, который впоследствии развился до вульвовагинального кандидоза, анализ влажных мазков до лечения показал, что *C. albicans* уже присутствует в организме в форме псевдогиф.

**Системный индуцированный кандидоз.** Главным решающим фактором развития системноиндуцированного кандидоза является увеличение свободной глюкозы в локальном биотопе в присутствии дисфункции Т-лимфоцитов из-за применения стероидов, сахарного диабета или иммунодефицита с участием Т-клеток. Предпочтительна интравагинальная терапия или терапия вульвы с местным применением антикандидозных кремов и в сочетании с пероральным приемом флуконазола.

**Пероральные контрацептивы.** Исследования с большой выборкой пациентов, изученных в течение длительного периода для определения соотношения между применением оральных контрацептивов и возникновением вагинального кандидоза, показали, что заболеваемость кандидозным вульвовагинитом чаще встречается у женщин, использующих оральные контрацептивы один год или несколько лет, чем у женщин, которые не принимают оральные контрацептивы или принимают сроком менее одного года. Однако следует отметить, что не все исследователи убеждены, что существует конкретная взаимосвязь между оральными контрацептивами и вагинальным кандидозом.

**Сахарный диабет.** Сахарный диабет, как правило, считается одним из факторов, которые предрасполагают к инфицированию *Candida*. У больных диабетом выявляется более высокая частота положительных вагинальных культур *Candida* и повышенная частота вульвовагинитов, чем у женщин без диабета. Полагают, что положительное влияние диабета на грибы связано с увеличением свободной глюкозы, доступной в каком-то определенном месте микробиологической среды. Хотя это важный фактор в определении тяжести заболевания и частоты колонизации; повышенный уровень глюкозы, вероятно, не является решающим фактором заболеваемости у конкретного пациента. Среди больных диабетом, кроме вульвовагинита, никакая другая форма кандидоза не является более распространенной. Женщины с плохо контролируемым диабетом и / или принимающие кортикостероиды, как правило, плохо отвечают на краткосрочные методы лечения.

**Кортикостероиды.** В эксперименте прием адреналовых глюкокортикоидов приводит к прогрессированию инфекций, вызванных различными микроорганизмами. Кортикостероиды предрасполагают к разрушению клеток хозяина путем стабилизации лизосомальных мембран, тем самым предотвращая выпуск катаболических ферментов, которые обычно способствуют фагоцитозу инородных организмов. Такие изменения защитного механизма ведут к росту заболеваемости как местным, так и системным кандидозом.

**Иммунологические нарушения.** Некоторые условия, патогенные для человека, подчеркивают важность клеточного иммунитета в сопротивлении заражению *S. albicans*. Кожный или системный кандидоз чаще всего развивается у пациентов с врожденным пороком развития тимуса (например, дисплазия тимуса, вилочковая алимплоплазия, синдром четвертой глоточной щели и заражение ретровирусами ВИЧ-1 и ВИЧ-2). Некоторые семьи с генетическим дефектом клеточного иммунитета (характеризуемые *in vivo* отсутствием гиперчувствительности замедленного типа и приживаемостью гомологичных трансплантатов, а *in vitro* — отсутствием трансформации лимфоцитов из-за антигенов *Candida* и выработкой сывороточного фактора ингибирования пролиферативного ответа к нормальным антигенпрестимулированным лимфоцитам) проявляют повышенную чувствительность к инфекции. Ухудшение нормального клеточного иммунитета после приема ятрогенных лекарств, о чем свидетельствует подавление *in vitro* трансформации лимфоцитов в ответ на конкретный антигенный стимул, служит предрасполагающим к кандидозу фактором. Хотя депрессия гуморального иммунитета играет важную роль в защите организма-хозяина, она имеет второстепенное значение по сравнению с клеточным иммунитетом. Нарушения функционирования фагоцитов или их количества, дефекты фагоцитарного хемотаксиса, нарушения киллерной способности фагоцитов и интралейкоцитарный метаболизм являются факторами, располагающими к появлению кандидоза. Для пациентов с синдромом приобретенного иммунодефицита наиболее частые проявления заболевания — вагинальный и оральный кандидозы. CDC недавно принял новую классификацию вульвовагинальных кандидозов, которая основана не на патогенезе, а на потенциальной противогрибковой селекции, что позволяет разделить случаи заболевания на простые и сложные. Простой вульвовагинальный кандидоз — спорадический, развивается от легкого до умеренного, единичное заболевание. От пациентов с неповрежденными защитными механизмами можно ожидать ответную реакцию на азольную терапию (даже в случае применения однократной дозы) менее чем за семь дней.

**Кандидоз, ассоциированный с ВИЧ.** Кандидозный орофарингит/эзофагит — часто является одним из первых СПИД-зависимых проявлений среди женщин. Женщины



с орофарингеальным кандидозом должны быть проверены на возможное инфицирование ретровирусами. Периодический кандидозный вульвовагинит также является потенциальным ранним маркером болезни. Для установления рецидивирующего вульвовагинального кандидоза необходимо четыре задокументированных случая за 12-месячный период. Среди ВИЧ-позитивных женщин риск того, что влагалище будет колонизировано грибом, выше. Симптоматический вульвовагинальный кандидоз имеет тенденцию коррелировать со степенью иммунодефицита. Длительная профилактическая терапия флуконазолом дозировкой 200 мг/нед. применяется в первую очередь теми ВИЧ-инфицированными женщинами, у которых обнаружен рецидив вульвовагинального кандидоза.

**Рецидивирующий аллергический вагинит, связанный с *C. albicans*.** Также существует небольшой процент женщин, подверженных рецидивирующему вагиниту, который происходит между коитусом и началом появления зуда и выделений. Происхождение заболевания различно и зависит от мужчины-партнера. На основании проведения недавних исследований можно предположить, что рецидивирующий вагинит может появляться как следствие местного ингибирования клеточного иммунитета. Лимфоциты большого количества женщин с этим заболеванием показывают снижение возможности пролиферации *in vitro* из-за присутствия *C. albicans*. Ингибирование происходит из-за повышенной продукции организмом пациента макрофагов и простагландина E, которые ингибируют продукцию интерлейкина-2, и в связи с этим блокируется пролиферация лимфоцитов. После того как лимфоцитарный ответ подавлен, *C. albicans* может развивать клиническую инфекцию. Производство простагландина E<sub>2</sub> может возникать как следствие вагинальной аллергической реакции, которая вызвана продукцией антител иммуноглобулина E (IgE) к *C. albicans*, к спермицидам и семенной жидкости.

Медицинские препараты и химикаты, принимаемые мужчиной, могут присутствовать в сперме и могут быть переданы сенсibilизированным женщинам во время полового акта. Специфические аллергические реакции у женщин могут быть вызваны передачей с помощью спермы специфических антител IgE. Повышенная возможность того, что рецидивирующий вагинит может быть связан с сексуальными контактами с конкретным мужчиной, требует культивирования его спермы для проверки на кандидоз и проверки на антитела IgE, которые могут вступать в реакцию с некоторыми компонентами спермы или с влагалищными выделениями его партнерши.

## КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Зуд вульвы является самым острым симптомом пациента с вульвовагинальным кандидозом. Часто зуд становится очень сильным. Во время менструации может наступить облегчение, что, скорее всего, связано с щелочной реакцией менструальной крови. Диспареуния также является достаточно распространенной жалобой. После мочеиспускания из-за расположения рядом зараженных областей может возникать дизурия. Выделения из влагалища — не постоянный симптом; если они присутствуют, то практически всегда им предшествует зуд. Также характерно предменструальное обострение. Кандидозный вульвовагинит является скорее вульвитом, нежели вагинитом (рис. 2.7). Наличие нехарактерных симптомов может быть показателем того, что этиология заболевания может быть связана с *T. vaginalis*, а не с *C. albicans*. Когда симптомы достоверно указывают на сопутствующий вагинит, то он обычно отнесительно не обильный, и выделения имеют характерный «творожистый» внеш-

ний вид (рис. 2.8). Вагинит преобладает над вульвитом, когда заболевание вызвано антибиотиками.



**Рис. 2.7.** Кандидозный вульвит (4-е сутки после родового периода)

**Рис. 2.8.** Внешний вид «творожистого» вагинита

Зуд в промежности — симптом пациента, больного вульвовагинальным кандидозом. Конкретная локализация зуда имеет диагностическое значение. Если зуд ограничивается половыми губами, это говорит либо о кожном кандидозе, либо о наличии эктопаразитов. Если зуд распространяется на промежность и вагину, то это может быть вызвано *T. vaginalis*, вирусом папилломы человека или *C. albicans*. Определение pH и обследование влажных мазков в КОИ или физрастворе — обычный метод диагностики. Причиной обострения или улучшения клинической картины заболевания в зависимости от стадии менструального цикла является в первую очередь зависимость от pH. pH менструальной крови равна 7,2. *T. vaginalis* хорошо развивается в щелочной среде, тогда как развитие *C. albicans* подавляется. Другие симптомы могут включать вагинальную болезненность, жжение вульвы, диспареунию и внешнюю дизурию. Ни один из этих признаков не является специфическим.

**Последствия вульвовагинального кандидоза для мужчин.** Среди мужчин-партнеров встречается два типа заболеваний:

- 1) специфический кандидозный баланопостит;
- 2) аллергический баланопостит, предположительно связанный с повышенной чувствительностью к антигенам *Candida*.

Баланопостит был выявлен у 10 % мужей из 225 обследованных семейных пар, в которых женщины являются носителями кандидозного вагинита.

Реакции гиперчувствительности отличается от баланита тем, что она начинается в течение нескольких часов после полового акта. Зуд является наиболее часто встречающимся начальным проявлением. Цель лечения состоит в том, чтобы устранить инфекцию с пениса, а также из полости рта и семенных пузырьков. Посткоитальная профилактика показана для мужчин, у которых не принято повышенное внимание к личной гигиене или в их истории болезни указан хронический кандидоз семенных пузырьков.

Профилактическое лечение женщин, чьи половые партнеры являются носителями кандидоза, не рекомендуется, за исключением женщин с рецидивирующим вульвовагинитным кандидозом.

### ИНФЕКЦИЯ, ВЫЗВАННАЯ ДРОЖЖЕВЫМИ ГРИБАМИ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ

Примерно у 30 % беременных выявляется положительный культуральный результат при посеве отделяемого из влагалища к грибу рода *Candida* в сравнении с 16 % у небеременных. Прегнандиол, стероидный гормон, выделяющийся во время беременности в больших количествах, значительно усиливает рост *C. albicans in vitro*. После родов происходит регресс вагинального эпителия и исчезновение гликогена, т. е. устраняются факторы, усиливающие рост гриба. Эти изменения отражаются в быстром исчезновении *Candida* из влагалища после родов. Хотя лохиальный секрет *in vitro*, по-видимому, способствует росту *Candida albicans* и *Candida glabrata*, после родов частота вагинального поражения дрожжевыми грибами даже без терапии снижается до 5 %. Кожный кандидоз соска у кормящей матери вследствие кандидоза полости рта грудного ребенка встречается редко. Маловероятно и первичное заражение от обслуживающего персонала.

**Влияние на плод.** Во время беременности возможно внутриутробное заражение плода кандидой. Риск повышен при наложении круговых швов на шейку матки или неудаленном внутриматочном контрацептиве. Очень редко описывается врожденный кандидозный сепсис без предшествующего преждевременного разрыва плодного пузыря.

**Врожденный и постнатальный кандидоз.** По времени инфицирования различают два варианта кандидоза плода:

- 1) врожденный;
- 2) постнатальный.

Под врожденным кандидозом следует понимать кандидоз, развившийся вследствие ante- и интранатального инфицирования. При антенатальном инфицировании клиническая картина проявляется либо сразу после рождения, либо в первые три дня после рождения. При интранатальном инфицировании клиническая картина проявляется на 4—7-й день жизни при условии, что ребенку не проводится ИВЛ или другие манипуляции, способствующие быстрому и массивному постнатальному инфицированию.

Кандидоз, который приобретен в период внутриутробного развития и клинически не проявился при рождении, встречается редко. Самым важным вопросом, требующим ответа при рассмотрении патогенеза внутриутробного приобретенного кандидоза, является способ, с помощью которого грибок проникает к плоду. Постулируется три возможных механизма этого процесса.

Наиболее очевидное объяснение — прямое вторжение *Candida* из влагалища в амниотическую жидкость из-за ПИОВ. Однако из 16 зарегистрированных случаев только четыре были связаны с этим фактором. В 10 случаях разрыв плодного пузыря во время

схваток или родов произошел уже после установленного до родов заражения ребенка. В двух случаях задокументированной внутриутробной приобретенной инфекции матери младенца было сделано кесарево сечение, вследствие чего амниотические оболочки остались нетронутыми во время процедуры. Таким образом, связь между разрывом плодного пузыря и кандидозной инфекцией плода не может быть доказана в большинстве случаев, описанных в литературе.

Проникновение *C. albicans* через неповрежденные оболочки является третьей гипотезой. Было показано, что *C. albicans* способна проникать и заражать хорионлантоисную мембрану и убивать эмбрион, вторгаясь в его внутренние органы. Можно также предположить, что локальные участки воспаления или другие патологические изменения могут сделать неповрежденные мембраны плода более проницаемыми для грибов. В докладе о двух случаях врожденного кандидоза после неоднократных амниоскопий авторы предполагают, что травмирование неповрежденных амниотических оболочек может также играть роль в заражении.

Независимо от основного механизма заражения плода, если в околоплодные воды проникла *C. albicans*, в процесс почти неизбежно вовлекаются кожа, поверхность пуповины, бронхи и ЖКТ плода.

Внешний вид пуповины может выглядеть нормально на первый взгляд, но при внимательном рассмотрении можно увидеть едва заметные дискретные переменные желтовато-белые поражения, беспорядочно разбросанные по поверхности эпителия. Они плоские и в основном точечного размера. Гистологически поверхность пуповины может быть покрыта мицелием или гифой, или гифы, возможно, проникают внутрь пуповины. Проникновение в вартонов студень никогда не бывает глубоким в связи с интенсивным развитием воспалительной реакции. В результате вторжения в пупок *Candida* происходит выход лейкоцитов плода через крупные сосуды и развивается так называемый гранулематозный кандидоз. Он характеризуется очагами некрозов вартонова студня, содержащего много пикнотических ядер клеток, принадлежащих к полиморфноядерным лейкоцитам и мононуклеарным клеткам внутри и вокруг гранулемы. На периферии появляется постепенный переход к нормальной ткани, пронизанной различным количеством мигрирующих воспалительных клеток. Интересно, что, как предствляется, существует обратная зависимость между легкостью, с которой *Candida* можно обнаружить, и стадиями развития воспалительной реакции.

Патологические проявления могут быть ограничены исключительно кожей (врожденный кожный кандидоз) с широко распространенными, диффузными, макулярными, папулезными, везикулярными и гнойничковыми высыпаниями. Также были замечены микроабсцессы кожи и паранихии.

Преждевременные роды — частый случай среди младенцев с приобретенной кандидозной инфекцией в период внутриутробного развития. В то время как совсем недавно была признана возможность появления внутриматочного приобретенного кандидоза плода и плаценты, до 1968 г. никто не предполагал возможность связи между самопроизвольными абортами и внутриутробным инфицированием кандидозом.

В 1968 г. Швейд и Хопкинс сообщили о первом случае самопроизвольного аборта, связанного с кандидозной инфекцией. Их пациенткой была 19-летняя девушка, рожавшая впервые, которая ранее применяла локальные внутриматочные контрацептивы (спираль) в течение 13 мес. Ее беременность самопроизвольно прервалась в момент развития плода до 69 мм, на 13-й неделе беременности. У пациентки не было в анамнезе кандидоза или других инфекций. Исследование зародыша обнаружило воспалительный экссудат в хорионической пластинке, который не был найден в амниотической полости, ворсинах хориона или децидуальной оболочке. Воспаленный хорион

рядом с амниотической полостью содержал сильно разросшиеся бластоспоры и псевдогифы, которые, исходя из признаков, принадлежали к роду *Candida*. Никакие другие организмы не были найдены. Авторы предположили, что локальные изменения среды, индуцируемые внутриматочной контрацепцией (ВМК), возможно, хорошо способствовали развитию инфекции, вызванной этим оппортунистическим грибом.

При родах через естественные родовые пути дрожжевой грибок контактно попадает на кожу новорожденного, откуда заселяет полость рта и кишечный тракт. Для здорового доношенного новорожденного *Candida albicans* почти всегда патогенна. При первичной интранатальной колонизации в течение первой недели жизни в более чем 90 % у ребенка наблюдается кандидоз слизистой оболочки полости рта или аногенитальный кожный кандидоз («молочница полости рта», «пеленочный дерматит»). Частота может существенно снижаться, если перед родами проводят вагинальную санацию матери.

Пик появления симптомов приходится на 2—4-ю недели жизни (приблизительно у 10 % ранее здоровых новорожденных), такие дети в течение первых дней пребывания в больнице редко имели явную клиническую картину. Наивысшему риску подвержены недоношенные дети и дети с низкой массой тела.

Поражение дрожжевым грибом недоношенных детей, в отличие от доношенных новорожденных, обычно происходит не вертикальным путем, а за счет нозокомиальной инфекции. Профилактическое пероральное введение нистатина недоношенным новорожденным значительно снижает угрозу развития кандидасептицемии.

Постнатальное инфицирование реализуется после 8—10-го дня жизни. При постановке диагноза кандидоза у новорожденного учитываются следующие параметры: время инфицирования, локализация процесса, распространенность процесса, тяжесть процесса, течение заболевания.

К факторам риска развития микоза у новорожденных детей относятся:

- микоз мочеполовой системы матери, особенно в последнем триместре беременности;
- сахарный диабет во время беременности;
- недоношенность;
- наличие критических ситуаций (реанимация, ИВЛ, парентеральное питание и т. д.);
- нейтропении и другие нарушения иммунитета (первичные и вторичные).

## ДИАГНОСТИКА

При обследовании *per speculum* можно увидеть различные количества густых, белых, творожистых или хлопьевидных выделений, которые свободно крепятся к слизистой влагалища. Характер выделений часто называют «творожистым». Этот тип выделений не является диагностическим признаком, однако может наводить на некоторые мысли. В редких случаях такие выделения могут быть физиологическими. На слизистой влагалища, шейки матки и вульвы определяется эритема. Стенка влагалища может легко начинать кровоточить при контакте. Имеется отек тканей вульвы. Кожные поражения необязательны, но если они присутствуют, то состоят из маленьких красноватых макул и везикулопукул, и если они вскрываются, то легко могут стать источником вторичной инфекции. Такие сопутствующие поражения являются ключом к определению этиологии присутствующего вагинита. В связи с интенсивным зудом часто появляются экскориации.

Определение pH — одно из наиболее важных диагностических средств. У пациентов с кандидозным вульвовагинитом pH равна от 4,2 до 4,4. Обычно болезнь развивается при отсутствии значительной воспалительной реакции.

Этиологическая диагностика включает:

- визуальное выявление бластоспор и псевдомицелия дрожжеподобных грибов с использованием микроскопии;
- выделение культуры *Candida* с видовой идентификацией;
- выявление ДНК *C. albicans* и других видов рода *Candida*.

Материал для исследований — мазки/соскобы со слизистой влагалища.

**Микроскопическое исследование.** Первую информацию о наличии дрожжевых грибов дает микроскопическое исследование. Визуальное выявление бластоспор и псевдомицелия дрожжеподобных грибов рода *Candida* проводят в нативных или фиксированных препаратах, окрашенных метиленовым синим или по Граму, с использованием световой микроскопии. Исследование нативного препарата из влагалищного секрета необходимо проводить по меньшей мере 1 раз в каждом триместре беременности.

Микроскопическое исследование — наиболее часто применяемый метод диагностики кандидоза, так как позволяет обнаруживать вегетирующую форму грибов — псевдомицелий (за исключением *C. glabrata*) как дополнительный диагностический признак развития инфекционного процесса. Наличие на этом фоне симптомов и лабораторных признаков воспаления (повышенное содержание полиморфноядерных лейкоцитов в очаге) позволяет ставить этиологический диагноз с указанием топика процесса: вульвовагинит, уретрит. Дополнительные исследования в этом случае не требуются. Отрицательный результат микроскопического исследования не исключает наличия инфекции, особенно при хронических рецидивирующих формах. При глубоком кандидозе выявление присутствующих псевдогиф требует специального окрашивания, например, метенамин — серебряное нитратное окрашивание по Гомори — Грокоту или по Шиффу. Микроскопическое исследование биоматериала показано в случаях, когда у пациентов имеются симптомы и клинические проявления инфекционно-воспалительного процесса в качестве наиболее быстрого метода этиологической диагностики. Исследование позволяет наряду с выявлением лабораторных признаков воспаления обнаружить клетки дрожжеподобных грибов.

Недостатком метода является субъективность и возможные ошибки при интерпретации результата, невозможность видовой идентификации, а также низкая диагностическая чувствительность — 30—40 %. Для повышения чувствительности и специфичности исследования препарат перед микроскопией обрабатывают 10—30 % раствором КОН, в этом случае псевдомицелий и бластоспоры приобретают большую контрастность, чувствительность метода при манифестных формах кандидоза увеличивается до 60—80 %.

В сомнительных случаях микологическая культура является точным методом диагностики.

**Культуральный метод.** Посев образца на плотные питательные среды используют для выделения культуры грибов рода *Candida*. Исследование позволяет определить вид гриба, провести количественную оценку степени обсемененности и определение чувствительности к антимикотикам. Процедура культивирования может занимать до 7 сут.

Культуральное исследование рекомендуется проводить при рецидивирующих формах инфекционно-воспалительных процессов, когда *Candida* не обнаруживаются микроскопически и исключены другие потенциальные возбудители патологического процесса (трихомонады и другие возбудители ИППП, возбудители аэробного вагинита). Определение степени обсемененности повышает информативность исследования. При возникновении рецидива воспалительного процесса на фоне антимикотической

терапии необходимо провести культуральное исследование с видовой идентификацией и определением чувствительности к антимикотическим препаратам.

Диагностическая чувствительность теста достигает 90—95 %. Длительность культурального исследования и высокая стоимость ограничивают применение данного метода отдельными клиническими случаями. На эффективность культуральных методов влияют условия транспортировки биологического материала и сохранение жизнеспособности возбудителя.

**Молекулярно-биологические методы.** Для выявления ДНК *C. albicans* и других видов *Candida* в РФ используют метод ПЦР с различными вариантами детекции продуктов реакции. Большинство серийно выпускаемых наборов реагентов направлено на качественное выявление ДНК *C. albicans*, что ограничивает применение метода. В настоящее время разработаны и серийно выпускаются наборы реагентов для выявления ДНК наиболее распространенных видов *Candida*: *C. albicans*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis*, *C. glabrata*, *C. krusei* — с помощью мультиплексной ПЦР в реальном времени с количественной оценкой результатов. Данные наборы позволяют как проводить видовую идентификацию, так и оценивать массивность колонизации грибами рода *Candida*.

Поскольку грибы рода *Candida* относятся к сапрофитам и могут в низкой концентрации присутствовать на поверхности кожи и слизистых оболочек, то использование для диагностики только обнаружения ДНК (ПЦР, качественный формат) недостаточно информативно. Определение концентрации ДНК *Candida* видов *albicans* и *non-albicans* (ПЦР в реальном времени, количественный формат) позволяет установить степень обсемененности и может использоваться при рецидивирующих формах инфекционно-воспалительного процесса для установления его этиологии.

Обнаружение ДНК грибов рода *Candida* у пациентов с клинической симптоматикой и лабораторными признаками уретрита, вагинита и отсутствие возбудителей ИППП (*T. vaginalis*, *M. genitalium*, *N. gonorrhoeae*, *C. trachomatis*) и маркеров бактериального вагиноза позволяет поставить диагноз кандидоза. Однако большинство выпускаемых наборов реагентов для ПЦР-исследования направлено на выявление ДНК *C. albicans*, поэтому возможны отрицательные результаты в случаях, когда кандидозная инфекция вызвана *non-albicans* видами *Candida*. Наличие ДНК *Candida* без клинических и лабораторных признаков инфекционно-воспалительного процесса не является основанием для постановки диагноза кандидоза.

Диагностическая чувствительность при диагностике кандидозного вульвовагинита находится в пределах от 90 до 98 %.

## ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА

Урогенитальный трихомоноз, бактериальный вагиноз, аэробный вагинит, хламидийная, гонококковая инфекция, инфекция, вызванная *M. genitalium*.

## ЛЕЧЕНИЕ

Первичный кандидозный вульвовагинит не является однородным заболеванием. Это спектр заболеваний: вульвит, с одной стороны, и вагинит — с другой. Различие между теми ситуациями, когда вульвит интенсивнее вагинита, и теми, когда вагинит интенсивнее вульвита, является проблемой не только академического значения. Упор на использование интравагинальных лекарств в случаях с преобладанием вульвита приводит к частым терапевтическим неудачам. Если вульвит является клинически значимым, то простая элиминация влагалищного резерва инфекции не будет вести

к быстрому облегчению симптомов. Врач должен одновременно лечить и вульвит, что лучше всего достигается путем прямого нанесения препарата на промежность и на наружные половые органы, а также использованием определенного белья — свободно облегающих хлопковых трусов.

В случае аноректальной локализации может быть оправдано пероральное использование нистатина. При первичном вульвовагинальном кандидозе нет необходимости в ликвидации кишечного резервуара, хотя он и служит вероятным источником исходной вагинальной колонизации. Наличие микроорганизма в желудочно-кишечном тракте не является причиной болезненного состояния.

Критическое изменение микробиологической среды, способствующее колонизации, как раз и приводит к развитию болезни. Появившееся повышенное увлажнение — самый важный каталитический фактор при вульвовагинальном кандидозе I типа.

Для пациентов с системным индуцированным вульвовагинальным кандидозом из-за приема стероидов, сахарного диабета или иммунодефицита, связанного с дисфункцией Т-клеток, рекомендуется интравагинальная/вульварная терапия с использованием антикандидозных кремов для местного применения, сочетаемая с флуконазолом. Крайне важно интенсивно лечить благоприятные для патогена условия или изменить действующее физиологическое состояние, т. е. беременность. Кандидоз, связанный с плохо контролируемым диабетом, с большой вероятностью разовьется рецидивно, если проблема с метаболизмом углеводов не будет взята под контроль. **В качестве локальной иммунотерапии применяют препараты, содержащие интерферон альфа-2b (Виферон).**

Во время беременности, как правило, используют местную терапию, которая сводит к минимуму риск системных побочных эффектов и поражения плода. Имеются многочисленные рекомендации относительно продолжительности лечения и дозировки лекарственных средств, назначаемых местно.

Существует более 100 различных веществ, которые назначают для борьбы с заболеваниями, вызванными дрожжевыми грибами. Против вагинальных микозов у беременных хорошо себя зарекомендовали только две группы веществ, а именно полиены и производные азола. Полиены практически не всасываются при пероральном применении и при вагинальных микозах применяются только локально. Они изменяют проницаемость цитоплазматической мембраны грибковой клетки, образуя комплексы с мембранным эргостеролом.

Сегодня рекомендуется продолжать лечение 3—6 дней. Эффективность лечения от микоза после 4 нед. составляет приблизительно 75 %. Локальные побочные эффекты встречаются редко.

Местная терапия азолами также не дает значительных нежелательных побочных эффектов. В 1—2 % случаев сообщается о жжении у преддверия влагалища, что не всегда обусловлено самим лекарством. Аллергические реакции на азол являются большой редкостью. Считается, что азолы влияют на метаболизм стероидов в дрожжевых и грибковых клетках, что приводит к накоплению 14-альфа-метилстероидов, которые, как известно, нарушают целостность грибковых мембран и функционирование клеток. Так же индуцируется внутриклеточное увеличение количества пероксида водорода, что, как полагают, тоже способствует разрушению клеток.

При интравагинальной терапии всасывается 3—30 % общей дозы азолов. Хотя это количество и кажется большим, уровни, измеряемые в сыворотке после вагинальной резорбции, бывают низкими, часто ниже уровня выявления, который выражается в нг/мл, поскольку эти вещества быстро метаболизируются в печени и выводятся с калом и мочой. Поэтому риска для плода после вагинальной аппликации азолов во время бе-



ременности нет, если только речь не идет о пациентах с хроническим нарушением функции печени или почек. Правда, в 1980—1983 г. в ходе ретроспективного сравнительного исследования, охватившего 104 тыс. случаев, ученые предположили, что интравагинальная терапия клотримазолом или миконазолом в I триместре может быть связана с повышенной частотой выкидышей (относительный риск — 1,4). Поэтому в целях безопасности рекомендуется не назначать азолы в ранние сроки беременности, пока не будет получено точных результатов статистически достоверного проспективного исследования.

Все азолы противопоказаны для перорального или парентерального применения во время беременности, так как они могут включаться в обмен стерола, быть токсичными и тератогенными для матери и эмбриона. Например, в экспериментах на животных наблюдалось, что при высоких дозах кетоконазола появлялись незаращения губ, верхней и нижней челюстей и синдактилии. При ошибочном пероральном назначении это не смогло бы оправдать прерывание беременности. Однако случаев мутагенного действия не наблюдалось. Системная гепатотоксичность встречается среди 1/10 000 — 1/15 000 пациентов, принимающих кетоконазол. Незначительное увеличение продукции ферментов печени происходит среди 5—10 % пациентов, принимающих препарат.

Было зарегистрировано как минимум четыре смертельных случая, которые произошли несмотря на прекращение кетоконазольной терапии, во время которой ингибировалась продукция кортикостероидов, которая может привести к гинекомастии и, в редких случаях, к гипoadrenalizmu.

Новые препараты триазола интраконазол и флуконазол при пероральном приеме проявили существенно меньшую аффинность к обмену веществ млекопитающих животных, чем кетоконазол. Хотя побочные эффекты, токсичность и тератогенность значительно слабее, чем таковые кетоконазола, современные триазолы пока не следует назначать перорально во время беременности.

Современная этиотропная терапия кандидозного вульвовагинита во время беременности (препараты выбора):

- натамицин вагинальные суппозитории 100 мг 1 раз в сутки в течение 3—6 дней (разрешен к применению с I триместра беременности);
- клотримазол вагинальная таблетка 100 мг 1 раз в сутки перед сном в течение 7 дней или крем 1 % 5 г 1 раз в сутки интравагинально перед сном в течение 7 дней (разрешен к применению со II триместра беременности);
- терконазол (CDC) 0,4 % мазь 5 г интравагинально в течение 7 дней, 0,8 % мазь 5 г интравагинально в течение 3 дней.

Контроль: через 2 нед. — мазок на флору.

**Рецидивирующий кандидоз.** Кандидозный вульвовагинит считается рецидивирующим, если в течение одного года случается четыре или более эпизодов кандидозного вульвовагинита. Патогенез мало изучен благодаря, прежде всего, различным нозологическим формам, которые могут имитировать или поддерживать вульвовагинальный кандидоз. Каждый эпизод должен быть подтвержден методами культивирования и количественной оценки микроорганизмов в мокрых мазках. К наиболее частым дополнительным условиям, как правило, относят вирус папилломы человека (ВПЧ), аллергический кандидозный вульвит, *C. glabrata* (*Torulopsis glabrata*) и другие виды *Candida*, не являющиеся *Candida albicans*, и трихомоназ. *C. glabrata* и другие виды *Candida*, не являющиеся *C. albicans*, составляют 10—20 % пациентов с рецидивирующим вульвовагинитным кандидозом.

Обычная противогрибковая терапия не столь эффективна против этих видов в сравнении с *C. albicans*. Эпизоды, которые связаны с увеличением репликации ми-

кроорганизма, хорошо реагируют на кратковременную пероральную или местную азольные терапии. Среди небольшого процента женщин с рецидивирующим вульвовагинитным кандидозом отдельные его эпизоды лечатся дольше (например, от 7 до 14 дней местной терапии; или применение 100, 150 или 200 мг флуконазола в дозе перорально каждый третий день, в общей сложности трижды) для достижения клинического и микробиологического контроля до начала противогрибковой терапии. В качестве локальной иммунотерапии применяют препараты, содержащие интерферон альфа-2b (Виферон).

Схемы лечения: первый этап — пероральный прием флуконазола (т. е. дозировкой 100, 150 или 200 мг) каждую неделю в течение шести месяцев. Альтернативные схемы включают в себя местный прием клотримазола 200 мг два раза в неделю или вагинальные свечи 500 мг один раз в неделю. Борную кислоту в желатиновой капсуле (600 мг) вводят вагинально один раз в день в течение одной-двух недель. Данный метод эффективно используется в случаях поражениями видами *Candida*, не являющимися *C. albicans*, если лечение пероральными или местными препаратами азола не принесло результата. Хотя профилактическое лечение часто является эффективным для предотвращения повторяющихся эпизодов вульвовагинита, тем не менее рецидивное возникновение заболевания бывает чрезвычайно распространено после прекращения действия препаратов; у 30–50 % женщин после окончания поддерживающей терапии рецидив возобновится.

## ПРОФИЛАКТИКА

Профилактики генитальной колонизации дрожжевыми грибами у здоровой беременной или небеременной женщины не требуется. Антимикотическая профилактика необходима людям с иммуносупрессией, обычно при сильном дефиците лейкоцитов ниже 1000/мл, и проводится в форме перорального и интестинального санирования нистатином либо системного перорального применения триазола. При этом возможна селекция менее чувствительных видов кандид, например *Candida glabrata* или *Candida krusei*.

Чтобы снизить частоту неонатального кандидоза после родов, требуется только профилактическое санирование влагалища матери перед родами. Кроме того, рекомендуется перорально и интестинально вводить нистатин недоношенным детям, чтобы избежать нозокомиального сепсиса, вызванного дрожжевыми грибами.

# ГЛАВА 3. ИНФЕКЦИЯ МОЧЕВЫХ ПУТЕЙ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ

## 3.1. Инфекция нижних мочевых путей

### 3.2. Гестационный пиелонефрит

Инфекции мочевых путей (ИМП) являются одними из наиболее часто диагностируемых инфекций при беременности и в послеродовом периоде. Расходы, связанные с ИМП, обусловлены сочетанием потери трудоспособности из-за времени, затраченного на обращения за медицинской помощью, расходов на диагностическое тестирование, на антибактериальную терапию, а также издержек, связанных с госпитализацией в случаях с более серьезными формами ИМП, таких как пиелонефрит.

В этой главе рассмотрены конкретные стратегии, которые могут быть использованы при диагностике и лечении различных типов ИМП у беременных и родильниц, а также кратко затронута тема определения и эпидемиологии каждой из соответствующих нозологических форм:

- бессимптомная бактериурия;
- уретротригонит;
- цистит;
- пиелонефрит.

До 1970-х гг. инфекции мочевого пузыря или почечной паренхимы обозначались термином «-ит», который употреблялся относительно места репликации организмов; отсюда пошли названия «уретрит», «цистит», «пиелонефрит». Понимание невозможности предотвратить заражение почечной паренхимы у пациенток с ББУ и циститом в комбинации с необходимостью индивидуализировать терапию повлияло на принятие общего термина ИМП, который отражает спектр поражений, различных по своей биологии.

Критическим в диагностике заболеваний мочевого тракта является его отличие от инфекции. Грампозитивные и грамотрицательные аэробные бактерии могут в значительных количествах развиваться в моче и не давать лабораторных или клинических признаков болезни. ББУ в определенный момент времени становится камнем преткновения терапевтического вмешательства.

Во время беременности нагрузка на почки матери значительно возрастает, через них выводится не только продукты материнского обмена, но и продукты метаболизма плода. Мочевыделительная система обеспечивает выделение метаболитов, сохранение уровня канальцевой реабсорбции и выделение электролитов с мочой в условиях повышенной нагрузки жидкостью. Также увеличивается почечный кровоток и клубочковая фильтрация, повышается клиренс креатинина, мочевины и мочевой кислоты.

Рассматривая лабораторные параметры, отталкиваясь от так называемых нормальных значений и исходя из этого формируя заключение о наличии тех или иных патофизиологических механизмов в деятельности почки при различных заболеваниях, необходимо учитывать особенности в функционировании этого важнейшего гомеостатического органа при беременности и после родов.

При беременности увеличивается длина почек на 1,5—2 см, в послеродовом периоде они уменьшаются до нормальных размеров. Явление нефроптоза (как правило,

правостороннего), часто встречающегося у беременных, устраняется через 1,5—2 мес. после родов. При значительном расширении чашечно-лоханочной системы увеличенные размеры почек могут сохраняться в течение более длительного времени.

Мочевыводящие пути под воздействием ряда факторов (в первую очередь под влиянием прогестерона — мощного миотропного спазмолитика) значительно расширяются. Помимо дилатации, происходит нарушение тонуса и гипокинез мышц почечных чашечек, лоханок и мочеточников, что также способствует их растяжению и удлинению. Мочеточники становятся длиннее (20—30 см). Такой мочеточник не уместается в своем ложе и петлеобразно изгибается. Перегиб чаще всего происходит на границе верхней и средней трети мочеточника. При рентгенологическом исследовании расширение мочеточников обнаруживается у 90 % здоровых беременных. Тонкие стенки мочеточников во время беременности становятся резко гипертрофированными, развивается гиперплазия мышечной и соединительнотканной оболочек, повышается их васкуляризация, возникает отек. Сократительная деятельность мочеточников нарушается. Адинамия и сопутствующая ей дилатация абдоминального отдела мочеточников появляются с 6—8 нед. беременности, достигают максимума к 28-й неделе, стойко держатся до конца ее. Эти изменения сохраняются в течение 12 нед. после родов.

Вместе с мочеточниками расширяются и почечные лоханки. Их емкость вместе с мочеточниками вместо 4—8 мл до беременности достигает во второй ее половине 40—70, а иногда и 100 мл. В результате такой дилатации объем «мертвого пространства» возрастает в 2 раза. Расширение мочевыводящих путей больше выражено у первобеременных, особенно с правой стороны. Причиной служит ротация беременной матки несколько вправо, при этом больше сдавливается правый мочеточник и прижимается к безымянной линии.

Причиной расширения мочевыводящих путей может быть механическое сдавление мочеточника отклоненной и ротированной беременной маткой или головой ребенка. Однако в первой половине беременности причиной дилатации лоханок и мочеточников является не механический, а гормональный фактор — увеличение концентрации в крови прогестерона под синергическим влиянием альдостерона и кортикостероидов.

В первые 2—3 нед. послеродового периода расширение мочеточников и почечных чашечек в значительной мере упорядочивается, однако возвращение мочевыводящих путей к исходному состоянию осуществляется лишь на протяжении 6—8 нед. Хотя более чем у половины женщин в течение 12 нед. после родов может сохраняться замедленное выделение мочи.

Несомненно, что наблюдающееся при беременности и сохраняющееся в послеродовом периоде расширение мочевых путей в сочетании с понижением сократительной способности лоханок и мочеточников создает условия для стаза мочи и ее инфицирования.

Беременность оказывает выраженное влияние на топографию и функцию смежных с маткой органов. В первую очередь это касается мочевого пузыря. По мере увеличения размеров матки происходит сдавление мочевого пузыря. К концу беременности основание мочевого пузыря перемещается вверх за пределы малого таза. Стенки мочевого пузыря гипертрофируются и находятся в состоянии повышенной гиперемии.

Во время родов мочевой пузырь испытывает значительное сдавление головкой плода, поэтому в течение первых дней пуэрперия в шейке мочевого пузыря сохраняются гиперемия и отек слизистой оболочки, подслизистые кровоизлияния, набухание устьев мочеточников, травмы тканей в области сфинктера мочевого пузыря и уретры. В дополнение к этому отмечается повышение емкости мочевого пузыря и низкая чув-

ствительность к внутрипузырному давлению. В связи с этим возможны перерастяжение мочевого пузыря, неполное опорожнение и наличие остаточной мочи.

Таким образом, в первые дни после родов у части родильниц функция мочевого пузыря нарушена: отсутствуют позывы на мочеиспускание, в лежачем положении произвольное мочеиспускание затруднено, наблюдается задержка мочи. Послеродовая транзиторная гипотония мочевого пузыря также может быть обусловлена проведением проводниковой (эпидуральной/спинальной) анестезии и расслаблением передней брюшной стенки. Частота патологических состояний мочевого пузыря возрастает по мере увеличения продолжительности родов и массы плода. Эти явления обычно проходят в ближайшие 2—4 дня.

Следует помнить, что состояние мочевого пузыря в пуэрперальном периоде имеет большое влияние на положение матки и ее инволюцию, особенно в первые 8—10 дней этого периода. Наполненный мочевой пузырь резко изменяет топографию матки и всех родовых путей. Емкость пузыря в это время может быть очень большой и допускает скопление в нем мочи до 1 л. Несмотря на большую растянутость этим количеством мочи мочевого пузыря, родильница может не испытывать позывов на мочеиспускание. Такое увеличение емкости пузыря удерживается приблизительно в течение первых 10 дней, после чего она постепенно падает, и емкость пузыря достигает нормы в течение 4—6 нед.

## Инфекции нижних мочевых путей

### 3.1

#### ОБЩИЕ ПОЛОЖЕНИЯ

Инфекции нижних мочевых путей являются одним из наиболее распространенных медицинских осложнений во время беременности. Большинство таких инфекций классифицируются как ББУ в асимптоматических случаях или цистит в симптоматических случаях.

Более 90 % микроорганизмов, ответственных за бессимптомные и симптоматические ИМП, являются грамотрицательными палочками, такими как *Escherichia coli*, *Klebsiella spp.*, *Enterobacter spp.* и *Proteus spp.* *E. coli* является организмом, который наиболее часто выделяется из мочевого тракта во время беременности. Большинство оставшихся инфекций вызываются СГВ и *Staphylococcus saprophyticus*.

Характеристики бактерий, связанные с патогенностью, включают способность прикрепляться к уроэпителиальным клеткам человека. Другими словами, вирулентность инфицирующего организма отражает как его способность прикрепляться к этим уроэпителиальным клеткам, так и его способность индуцировать воспалительный ответ, а следовательно, и образование рубцов. Невирулентные штаммы индуцируют воспалительный ответ с меньшей силой, нежели более вирулентные штаммы. Другие характеристики, которые влияют на патогенность организма, включают его устойчивость к бактерицидному эффекту сыворотки, определенный серотип и выработку гемолизина. Изоляты, полученные от беременных женщин с бессимптомной бактериурией и острыми циститами, с меньшей вероятностью демонстрируют эти характеристики, чем изоляты, полученные от беременных женщин с пиелонефритом.

Надлежащее лечение нижних отделов мочевых путей во время беременности предотвратит развитие большинства инфекций верхних путей и их последствия. Беременным пациенткам можно назначать разнообразные антибиотики для ИМП (табл. 3.1).

Таблица 3.1. Предлагаемые курсы лечения для ИМП (нижних отделов)

Инфекция нижних мочевых путей	Рекомендованные системы автоматизированного многократного хроматографического проявления (АМХП) (препараты выбора)
ББУ и острый цистит	Фосфомицин 3 г внутрь однократно Нитрофурантоин 100 мг внутрь 2 раза в день 3—7 дней Амоксициллин 500 мг внутрь 3 раза в день 3—5 дней Амоксициллин/клавулат 500/125 мг внутрь 3 раза в день 3—7 дней Цефалексин 500 мг внутрь 3 раза в день 3—5 дней Цефиксим 400 мг внутрь 1 раз в день 5—7 дней Триметоприм/сульфаметоксазол 160/800 мг 2 раза в день 5 дней (не рекомендуется в I и III триместрах)

**Ограничения по использованию антибиотиков и уросептиков.** Беременность ограничивает спектр антимикробных химиопрепаратов, которые можно использовать в терапии ИМП.

Использование флюороквинолонов и антибиотиков тетрациклиновой группы категорически противопоказано при беременности.

Сульфаниламиды следует использовать с осторожностью, когда пациентка находится на позднем сроке беременности из-за их способности смещать билирубин плода и вызывать желтуху новорожденных. Сульфаниламиды преодолевают плацентарный барьер и достигают уровней, сравнимых с циркуляцией матери. Сульфаниламиды высвобождают билирубин из своего альбуминового носителя, и именно свободный билирубин преодолевает гематоэнцефалический барьер и вызывает билирубиновую энцефалопатию у младенцев. Присутствие сульфаниламидов предотвращает использование билирубина как прогностического показателя приближающейся билирубиновой энцефалопатии. Если ребенок рождается со значительным уровнем сульфаниламида в пуповинной крови, назначается переливание крови. Сульфаниламиды и нитрофурантоин могут также приводить к гемолитической анемии плода при наличии дефицита глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы.

Нитрофурантоин очень эффективен для лечения нижних ИМП во время беременности; этот препарат приобретает высокую концентрацию в мочевой системе, но в тканях находится на относительно низких уровнях.

Из-за большого распространения устойчивости ампициллин и подобные ему пенициллины не следует назначать в качестве терапии первой линии на эмпирической основе, хотя они достигают высоких концентраций в моче и часто клинически эффективны.

Многие исследования продемонстрировали эффективность курса лечения триметопримом/сульфаметоксазолом для устранения бактериурии во время беременности, но этот подход следует использовать с осторожностью в III триместре беременности.

В нескольких исследованиях было показано, что 7—10-дневный курс терапии более эффективен, чем лечение однократной дозой при ББУ и остром цистите во время беременности, 3- и 5-дневные курсы также оказались очень эффективными.

Цефалоспорины не стоит использовать для терапии однократной дозой из-за стабильно высокого значения их показателя неэффективности (40 %).

Независимо от прописанного курса последующая оценка излечения является обязательной, а беременная пациентка должна проходить ежемесячный анализ на бактериурию до конца беременности. Лечение женщин с повторными случаями бактериурии или цистита должно включать долгосрочную антимикробную химиотерапию с использованием нитрофурантоина или цефалоспорины.

## ■ БЕССИМПТОМНАЯ БАКТЕРИУРИЯ

### ОСНОВНЫЕ ПОЛОЖЕНИЯ И ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Бессимптомная бактериурия относится к выраженному бактериальному образованию колоний в мочевыводящих путях при отсутствии симптомов. Наиболее распространенным возбудителем является кишечная палочка (65—80 %). Классическая работа Эдварда Касса (Edward Kass) сосредоточила внимание на ББУ как критической точке для развития симптомной мочевой инфекции. Примерно от 5 до 10 % беременных женщин имеют ББУ при их первом пренатальном визите. Распространение бактериурии во время беременности сходно с наблюдаемым у небеременных пациентов; это также отражает скорее предварительную колонизацию, чем приобретение после беременности. Распространение бактериурии в популяции в целом составляет примерно 1 % у детей школьного возраста, но возрастает до 2—5 % к раннему подростковому возрасту и составляет 5—7 % у женщин детородного возраста. Бактериурия у рожениц является следствием бактериурии беременных, которая выявляется с частотой 2—12 %.

ББУ у беременных предрасполагает к развитию пиелонефрита и потенциальных осложнений, таких как сепсис, почечная дисфункция и преждевременные роды с вытекающими осложнениями для новорожденного. Без лечения у до 70 % этих женщин будет развиваться симптоматическая ИМП, т. е. пиелонефрит, во время беременности. Было показано, что программы массовых обследований для выявления и лечения бактериурии снижают частоту возникновения пиелонефрита во время беременности до 3 % и уменьшают частоту преждевременных родов. У немногих женщин, чьи посевы были отрицательны при первом посещении женской консультации, впоследствии бактериурия развивалась во время беременности.

Исследовано влияние ББУ на неблагоприятный исход родов для матери и ребенка. Были проведены тщательные и разнообразные анализы среди зарегистрированных в женской консультации 25 746 пар (мать/младенец). Обнаруженными рисками были:

- предрасположенность к ИМП и ЗРП;
- преждевременные роды;
- недоношенность;
- маленький вес у недоношенного ребенка;
- гипертензия/преэклампсия;
- анемия матери;
- ИАИ.

ИМП ассоциировалась с перинатальной смертью только у женщин в возрасте 20—29 лет.

Если ББУ интенсивно лечить, вероятность развития пиелонефрита резко падает. Идеальным моментом для терапевтического вмешательства является наличие инфекции (ББУ), а не заболевания (например, цистита, пиелонефрита). Рецидив бактериурии встречается у 10 % из 40 % беременных женщин, прошедших лечение от бактери-

урии. Настоящие рекомендации предписывают пациентам с диагностированной ББУ или циститом ежемесячную проверку с посевом мочи.

## ДИАГНОСТИКА

Все диагностические тесты, кроме взятого должным образом посева мочи, недостаточно чувствительны или недостаточно специфичны. Посев и анализ на чувствительность к антимикробным препаратам являются стандартными средствами диагностики и лечения ИМП во время беременности.

Традиционно истинной ББУ соответствует микробное число  $> 100\ 000$  в 1 мл двух последовательных образцах средних порций утренней мочи. Поскольку большинство беременных женщин не могут предоставить образец утренней мочи при рутинном обследовании в женской консультации, было предложено, что присутствие более  $102$  КОЕ/мл единственного патогена в не утреннем образце должно свидетельствовать о бактериурии. Выделение единственного уропатогена посредством надлобковой пункции или катетеризации мочевого пузыря является показательным для бактериурии.

Число колоний  $> 50\ 000$  на миллилитр мочи, взятой через катетер, стоит рассматривать с подозрением и следует провести дополнительные анализы, чтоб исключить ББУ. Появление бактерий в порции мочи, взятой катетером, может возникнуть вследствие восходящей инфекции уретры или распространения уропатогенов сверху из-за затухающего пиелонефрита. Данное различие имеет большую терапевтическую ценность. В первом случае уничтожения бактерий легко достичь с помощью краткосрочного назначения соответствующего антибиотика. Хроническое затухающее заболевание почечной паренхимы требует долгосрочной терапии.

Основная диагностическая проблема — различие между этими двумя явлениями. Локализация места ББУ может быть достигнута катетеризацией мочеточников, техникой вымывания мочевого пузыря и иммунофлюоресцентным анализом. Первые техники — инвазивные, они представляют чисто научный интерес. Только выявление бактерий, покрытых антителами, является неинвазивной техникой. Анализ назначается в случае заражения почечной паренхимы и появлении воспалительной реакции путем выработки специфичных антител, которые в конечном счете прикрепляются к поверхности бактерий. Можно исследовать специфическую флуоресцентность с помощью антииммуноглобулина G. К сожалению, ложнонегативные и ложнопозитивные результаты ограничивают полезность этого анализа.

Многие врачи считают, что некультуральный анализ не подходит в качестве метода скрининга для выявления бактериурии во время беременности, даже если это общепринятая практика для обнаружения неосложненных симптоматических ИМП у небеременных пациенток. Причины этого скептицизма относительно некультурального анализа включают более низкую чувствительность таких тестов и потенциально серьезные материнские и неонатальные осложнения бактериурии во время беременности. С другой стороны, анализы на лейкоцитарную эстеразу и нитраты, производимые микроорганизмами, с помощью тест-полоски, как было показано, являются экономически эффективными в популяциях, в которых невысокая заболеваемость ББУ. В популяциях, где устойчивые бактерии встречаются часто, например, у женщин с повторной бактериурией или патологией верхних мочевых путей, становится необходимым сбор образцов мочи для культурального анализа и анализа чувствительности к антибиотикам.

Было проведено сравнение результатов скрининговых тестов мочи и анализа по Граму с результатами стандартного посева мочи при первом пренатальном визите. Быстрые скрининг-тесты для выявления бессимптомной инфекции у беременных вы-



явили следующее: анализ по Граму идентифицировал 22 из 24 пациенток (чувствительность — 91,7 %, специфичность — 89,2 %), тест-полоска для анализа мочи — 2 из 24 (чувствительность — 50 %, специфичность — 96,9 %), а анализ мочи на наличие лейкоцитов — 6 из 24 (чувствительность — 25 %, специфичность — 99 %). Полоски для анализа мочи на нитриты выявили половину пациентов с ИМП и дали лучшие результаты, чем анализ мочи. Хотя анализ по Граму более дорогой, он оказался более точным, чем анализ мочи на нитриты с помощью специальной полоски. Анализ мочи никогда не был первым средством выбора, потому что выявил мало позитивных культур. Измерение лейкоцитов плохо выявляло бессимптомные ИМП.

Поскольку нет клинических признаков или симптомов, ББУ диагностируется с помощью мониторинга посевов мочи. Основной проблемой в диагностике ББУ является не бактериологическая идентификация, а скорее корректный сбор образцов мочи для анализа. С очень редкими исключениями ИМП носит моноэтиологический характер. Когда существует более чем один вид бактерий в чистой средней порции, вероятно, что до сбора моча контактировала с большими и малыми половыми губами. Чтобы образцы имели диагностическую пользу, промежность необходимо вымыть антисептическим раствором, таким как повидон-йод, а пациентку необходимо проинструктировать относительно корректного сбора образца.

### АКУШЕРСКАЯ ТАКТИКА

Клинико-диагностический алгоритм и акушерская тактика при бессимптомной бактериурии у беременных представлены на рис. 3.1.

**А.** Доказанные факторы риска ББУ у беременных включают социально-экономический статус, нарушения углеводного обмена, серповидноклеточную анемию и анатомические аномалии мочевыводящей системы. Кроме того, женщины с состояниями, связанными с нейрогенной задержкой мочи и наличием в анамнезе ИМП, также имеют повышенный риск развития массивной бактериурии. Некоторые исследования показывают, что сама беременность является фактором риска для ББУ, которая вторична по отношению к уростатическому эффекту прогестерона и обструктивному эффекту беременной матки.

**Б.** Когда реакция анализа мочи на нитраты и/или лейкоцитарную эстеразу положительна, для заключительного диагноза ББУ необходимо бактериологическое исследование мочи с высевом  $\geq 100\ 000$  КОЕ/мл патогенного микроорганизма в средней порции мочи, сдаваемой на анализ.

**В.** Дифференциальный диагноз бессимптомной бактериурии проводится с уретритом, острым циститом и пиелонефритом. Женщины с бессимптомной бактериурией в основном клинически здоровы при рутинном общесоматическом обследовании. Женщин с клиническими проявлениями ИМП (жалобы на учащенность мочеиспускания, urgenность и другие дизурические явления) или с клинически подтвержденной повышенной температурой, надлобковой болезненностью/положительным симптомом поколачивания по поясничной области следует обследовать на наличие симптоматической инфекции мочевыводящих путей.

**Г.** Осложнения, относящиеся к матери, включают развитие прогрессирующей симптоматической инфекции мочевыводящих путей, уросепсис, респираторный дистресс-синдром взрослых, преждевременные роды, транзиторные ренальные дисфункции и анемию. Внутриутробные осложнения: ИАИ, сепсис, низкий вес ребенка при рождении, преждевременные роды.

**Д.** Прогрессирование бессимптомной бактериурии до пиелонефрита при беременности встречается в 13—65 %, а при лечении — только в 2—3 % случаев. Лечение анти-

### Скрининг на ББУ в период беременности

- Общий анализ мочи при каждой явке в женскую консультацию для всех беременных женщин
- Общий анализ мочи каждые 3–4 нед. для беременных с высокой степенью риска появления ББУ (А)

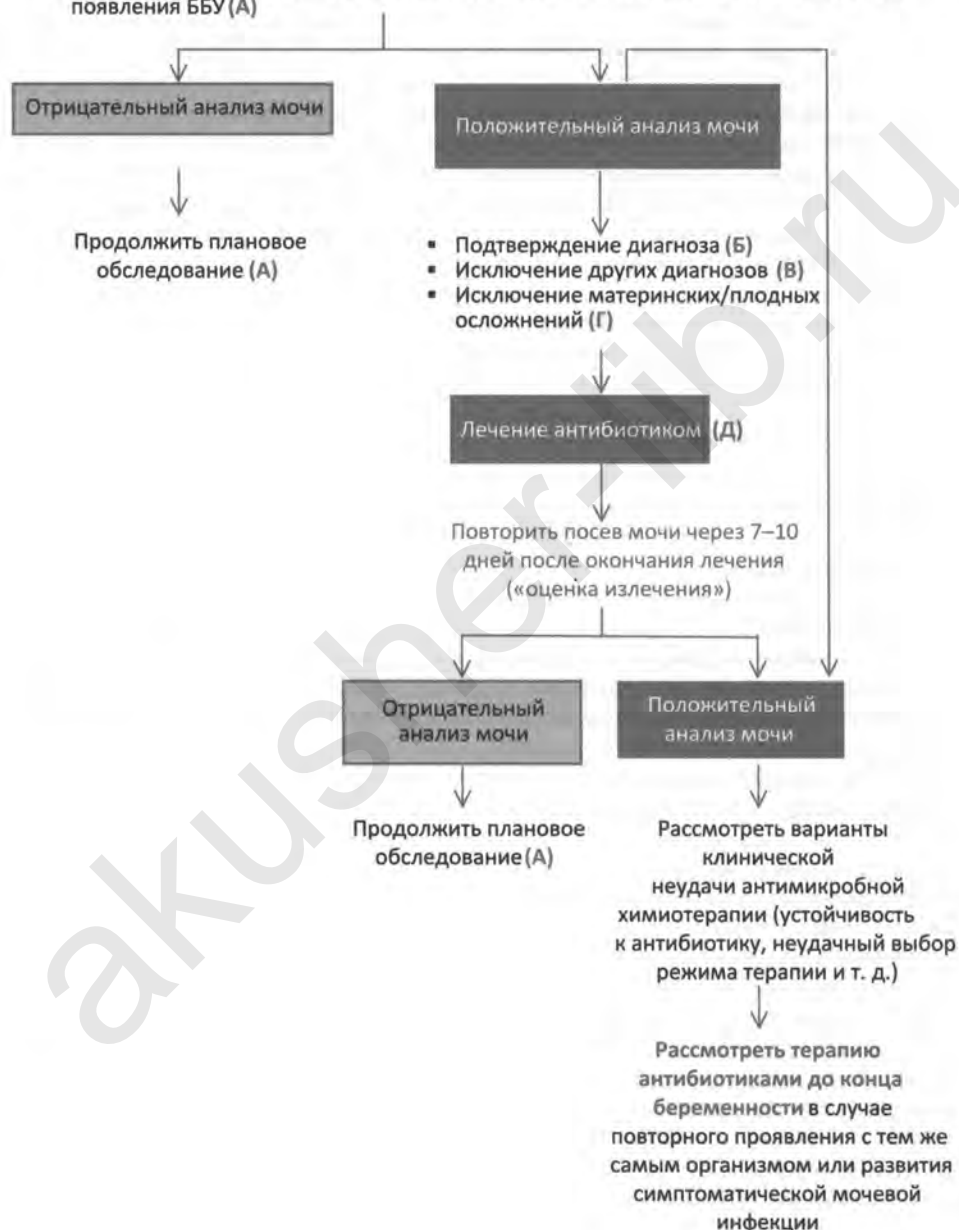


Рис. 3.1. Алгоритм акушерской тактики при ББУ

биотиками необходимо продолжать в течение как минимум 7 дней из-за частоты повторения. Правильное лечение состоит из применения нитрофурантоина 100 мг внутрь 2 раза или цефалексина 500 мг 3 раза в день или триметоприма/сульфаметоксазола 160/800 мг дважды в сутки. Также рекомендуется интенсивная оральная гидратация. Антибактериальную терапию необходимо согласовывать с результатами посева.

## ЛЕЧЕНИЕ

Во время постановки на учет в женской консультации и за 6 нед. до родов всех беременных следует проверить на наличие ББУ. Для пациенток из группы риска необходимы более частые анализы. Обнаружение ББУ является показанием к терапии (см. табл. 3.1).

Из всех обнаруженных случаев ББУ 90 % имеет энтеробактериальную природу. Терапия ББУ — это назначение амоксициллина или аугментина или стандартной дозы соответствующего антибиотика (при наличии антибиотикограммы). В прошлом назначался полусинтетический пенициллин или сульфаниламид как первоочередная терапия, но не как препарат выбора, а скорее из соображений цена — качество. Ампициллин подавляет только 60 % организмов — возбудителей инфекции, и его следует использовать для конкретной эмпирической терапии только когда контрольные посевы взяты за 24—36 ч.

Независимо от того, какой антибиотик назначается, необходимо сделать анализ после лечения в течение 24—36 ч после начала терапии. Если данный антибиотик эффективен против патогена мочеполовой системы, моча будет стерильной менее чем через 24 ч. Если бактериурия все еще обнаруживается после 24—36-часовой терапии, бактериальный штамм должен быть микробиологически верифицирован с определением спектра антибиотикочувствительности. В табл. 3.2 приведены препараты выбора для индивидуальных патогенов мочеполовой системы.

Таблица 3.2. Препараты выбора против инфекций мочеполовой системы во время беременности

Этиологический инфекционный агент	Антибиотик
Гр+ флора <i>S. epidermidis</i> СГВ Энтерококки	Ампициллин
Гр- флора <i>Enterobacteriaceae</i>	Определяется антибиотикограммой: 65 % восприимчивы к амоксициллину; 85 % восприимчивы к цефалексину, цефамандолу и цефиксиму. Ампициллин, аминогликозиды и другие цефалоспорины (при определенной <i>in vitro</i> высокой чувствительности)

Современные терапевтические стандарты приветствуют употребление единственной лечебной дозы. Не существует убедительных доказательств, что длинный курс лечения более эффективен, чем короткий. Проверены данные о 400 женщинах на

предмет длительности терапии при ББУ. Все исследования сравнивали лечение одной дозой препарата с 4—7-дневным лечением. Достоверной разницы выявлено не было. Более длительный прием препаратов ассоциировался с более частыми жалобами на побочные эффекты.

## ■ ЦИСТИТ

Цистит, который определяется как инфекция или воспаление мочевого пузыря (и часто сопровождается воспалением мочеиспускательного канала), является одним из наиболее часто диагностируемых инфекционных заболеваний у беременных и родильниц. Предполагает к его возникновению понижение (с наступлением беременности) тонуса стенок мочевого пузыря, давление на него подлежащей части и пр. Инфекция в мочевой пузырь может попасть как нисходящим, так и восходящим путем, особенно при его катетеризации без должного соблюдения правил асептики.

### ЭТИОЛОГИЯ

Распределение микроорганизмов, вызывающих цистит, очень предсказуемо: до 90 % случаев связано с кишечной палочкой, 5—10 % — с сапрофитным стафилококком, а оставшиеся случаи возникают из-за других грамотрицательных энтеробактерий (протей, клебсиелла и энтеробактер) и энтерококка. Знание профилей антибиотико-чувствительности (в частности, в отношении кишечной палочки) могут быть использованы для выбора эмпирической терапии пациентов с подозрениями на цистит, тем самым ограничивая неудобства, а также расходы, связанные с диагностическим тестированием.

### КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Диагноз заболевания не представляет особых трудностей. Болезнь обычно характеризуется частым и болезненным мочеиспусканием (особенно в конце акта), наличием в моче большого количества лейкоцитов, а в посевах мочи — бактерий. Бывает, что все эти симптомы выражены слабо.

Цистит отличается от ББУ присутствием клинической симптоматики. Так же как и в случае ББУ, цистит редко является причиной повышенной температуры. Вероятность дополнительной болезненности мочеиспускательного канала низка в случае неосложненного его течения; однако, когда обнаруживается бактериурия во время беременности, рекомендуется серия анализов мочи, чтоб исключить мочеиспускательный канал как источник бактерий, которые могут вызвать перинатальную септицемию в предродовом периоде.

Частое мочеиспускание является симптомом инфекции мочевого пузыря и определяется как выделение маленьких порций мочи. Отек подслизистой и — как результат — утрата растяжимости вследствие воспалительной реакции делают мочевой пузырь менее чувствительным к растяжению. В случае воспалительного неврита пациента часто жалуется на боль в надлобковой области или в нижней поясничной области.

Наличие дизурии и частого мочеиспускания в сочетании с отсутствием влагалищных выделений или раздражения имеет положительное прогностическое значение для цистита более чем в 90 % случаев. Наличие выделений из влагалища или раздра-

жения существенно снижает это значение и должно сигнализировать о необходимости рассмотрения возможности наличия других заболеваний, в том числе уретрита, спровоцированного вирусом простого герпеса, гонококков и хламидиоза, а также вагинита кандидозной и трихомонадной этиологии.

## ДИАГНОСТИКА

Для диагностирования острого цистита, как правило, необходимо обнаружение только 102 КОЕ/мл значимого уропатогена в средней порции мочи, наряду с ассоциированными симптомами, такими как частое мочеиспускание, дизурия, неотложные позывы к мочеиспусканию и болезненность в надлобковой области.

Для женщин с первым эпизодом цистита или для тех, у кого диагноз ИМП является неопределенным, могут быть назначены анализ пиурии или экспресс-тест лейкоцитарной эстеразы, а также микроскопия мочи. При определении типичных симптомов цистита положительный анализ мочи с помощью индикаторной полоски или результат теста микроскопии имеет высокую положительную прогностическую ценность и обеспечивает достаточные доказательства для диагностики цистита и начала лечения. Посев мочи, как правило, не назначается при начальных эпизодах неосложненного цистита (т. е. цистит, протекающий без факторов макроорганизма, которые предрасполагают пациента к ИМП, осложняют лечение ИМП или искажают спектр возбудителей). Однако, если в анамнезе присутствует рецидивирующая ИМП или недавно проведенная антибактериальная терапия, анализ посева может быть полезным для выявления устойчивости к противомикробным препаратам. Любое тестирование в посттерапевтический период не является полезным при отсутствии клинических симптомов и должно быть исключено.

Пиурия в комбинации с бактериурией является на 99 % специфической характеристикой ИМП. Основой для диагноза пиурии служит наличие  $> 8$  лейкоцитов на мм<sup>2</sup> в поле зрения. Пиурия сама по себе плохо коррелирует с ИМП из-за проблем, присутствующих при сборе образцов, или периферического воспаления уретры вследствие травмы или ИППП. Полоски для анализа мочи или цифровая микроскопия считаются эффективными техниками анализа для выявления ИМП.

Ценным будет наличие позитивного анализа на эстеразу лейкоцитов в моче и/или нитратов. Проблемами этого анализа являются его чувствительность и невозможность выявить бактериурию при отсутствии воспаления. Его минимальный порог — примерно 5 лейкоцитов. Этот показатель может различаться в зависимости от производителя тестовых полосок. Положительный анализ на эстеразу лейкоцита свидетельствует о наличии пиурии. Множество других симптомов, не связанных с ИМП, могут также быть причиной пиурии.

Бактерии, содержащие нитратредуктазу, также могут быть выявлены благодаря тестовой полоске. Большое количество патогенов в мочеполовой системе, таких как эпидермальный стафилококк, золотистый стафилококк, энтерококк, псевдомонас, не имеют нитратредуктазы. Van Nostrand [et al.] (2011) обнаружили, что 78,8 % образцов, содержащих нитратредуктазу, не давали позитивной реакции на тестовой полоске.

Женщины с острыми мочевыми симптомами должны быть надлежащим образом проверены на организмы, связанные с уретритом. В дополнение к посеву мочи необходимо провести тестирование на *Neisseria gonorrhoeae* и *Chlamydia trachomatis* с соответствующим лечением, которое рекомендуется для беременных, в случае если результаты будут положительными.

## ЛЕЧЕНИЕ

Незамедлительное начало терапии при первых проявлениях симптоматики также достаточно эффективно, особенно для женщин с рецидивами цистита.

Триметоприм или ко-тримоксазол могут быть рекомендованы для терапии только в группах, где резистентность к уропатогенам 20 % или менее. Флюороквинолоны являются стандартными препаратами выбора для небеременных женщин, если резистентность к кишечной палочке не превышает 10 %. Альтернативная терапия включает фосфомицин, треметамол или бета-лактамы, такие как цефалоспорин или пенициллин II или III поколения.

Терапия одной дозой препарата не рекомендуется при остром цистите, поскольку ранний пиелонефрит можно ошибочно принять за неосложненный цистит.

Учет местных особенностей резистентности к противомикробным препаратам важен для выбора соответствующей терапии (см. табл. 3.1).

При отсутствии условий, которые классифицируют ИМП как осложненную, трехдневная терапия столь же эффективна, как и семидневная, с преимуществами снижения расходов и уровня возникновения побочных эффектов. Лечение однократной дозой предполагает еще большее снижение затрат; однако лечение однократной дозой связано с увеличением уровней клинических неудач по сравнению с теми, которые наблюдаются при трех- и семидневной терапии, и поэтому такое лечение не рекомендуется. В районах, где известно, что распространенность устойчивости кишечной палочки к триметоприму превышает 20 %, для эмпирической терапии должны быть использованы альтернативные средства с более высокой устойчивостью. Варианты включают трехдневную терапию с фторхинолонами или, альтернативно, пятидневную терапию нитрофурантоином. Нитрофурантоин по-прежнему активно используется в отношении большинства уропатогенов даже после десятилетнего использования, а его применение для лечения цистита в течение 5 дней является таким же эффективным, как и семидневная терапия триметопримом. Другой вариант заключается в применении однократной дозы фосфомицина; однако процент успешности такого лечения ниже, чем в приведенных выше вариантах, что делает этот способ лечения агентом третьей линии.

## ■ УРЕТРОТРИГОНИТ

При застойных явлениях в малом тазу и неоднократной катетеризации в уретре могут наблюдаться отек, кровоизлияния и усиленная десквамация эпителия слизистой оболочки. При этом отек и изменения слизистой возникают в первую очередь в области треугольника Лъето, что зависит, по-видимому, от недостаточности развития эластических волокон в подслизистом слое, обуславливающей легкое возникновение стаза лимфы в сосудах треугольника.

При нарушении целостности слизистой уретры или мочевого пузыря возникает дизурия. Различия в кислотности мочевого пузыря (КОС) между внутри- и внеклеточной жидкостью (7,47) и мочой (4,5—8,0) вызывают биофизическую реакцию, которая проявляется чувством жжения. Своевременное диагностирование дизурии очень важно. Дизурия в начале мочеиспускания указывает на заражение внешней уретры и чаще всего вызвана вульвовагинитом или скрытой гонококковой инфекцией. Дизурия, ассоциированная с инфекцией мочевого пузыря, характерна для завершения мо-

чеиспускания. Сама по себе дизурия коррелирует с позитивным результатом посева мочи примерно в 65 % случаев.

## Гестационный пиелонефрит

3.2

### ОБЩИЕ ПОЛОЖЕНИЯ

Анализ многолетних клинических наблюдений показал, что наряду с пиелонефритом у беременных аналогичный процесс может возникнуть у рожениц и родильниц, т. е. на протяжении всего гестационного процесса, поэтому целесообразно именовать такой воспалительный процесс в почках гестационным пиелонефритом, выделяя такие его формы, как пиелонефрит беременных и пиелонефрит родильниц.

Пиелонефрит — болезнь, возникающая в 1—2 % всех беременностей — является наиболее распространенной, тяжелой бактериальной инфекцией, которая вызывает серьезные перинатальные и послеродовые осложнения.

Частота заболевания пиелонефритом во время беременности является индикатором качества пренатального ухода. На сегодняшний день большинство исследователей согласны с таким выводом.

### ФАКТОРЫ РИСКА И ПАТОФИЗИОЛОГИЯ

Факторы риска развития пиелонефрита у беременных и родильниц:

- электролитные сдвиги, нейрогуморальная дискинезия (изменение тонуса симпатического отдела вегетативной нервной системы, действие прогестерона) и изменения уродинамики верхних мочевых путей, часто осложняющие период беременности (нефроптоз, гидрокаликоз, гидроуретер, пузырно-мочеточниково-лоханочный рефлюкс и др.);
- длительное нахождение катетера в мочевом пузыре в родах и в периоперационном периоде (кесарево сечение, наложение полостных акушерских щипцов);
- ББУ на ранних сроках гестации и/или наличие инфекции в мочеполовой системе (уретрит, цистит, хронический пиелонефрит, вульвовагинит и др.) при полном отсутствии или неадекватной терапии;
- сахарный диабет.

У 67 % матерей с острым пиелонефритом симптомы развиваются во время II или III триместра, когда максимально выражены явления нейрогуморальной дискинезии.

Даже при лечении антибиотиками беременные женщины с ББУ подвергаются риску около 3 % (диапазон от 0 до 17 %) развития пиелонефрита во время беременности. Такое увеличение частоты заболевания обычно связывается с анатомическими и физиологическими изменениями во время беременности: расширение матки может привести к обструкции мочеточника, неполному опорожнению мочевого пузыря, пузырно-мочеточниковому рефлюксу, глюкозурии и аминокацидурии.

К сказанному следует добавить, что влияние гестационных гормонов на гладкую мускулатуру мочеполовой системы значительно увеличивает остаточный объем мочи в мочеточниках после мочеиспускания. Небеременная женщина имеет остаточный объем мочи 5—15 мл, при гестации этот объем увеличивается до 20—60 мл (рис. 3.2). В некоторых случаях изменения могут происходить только в одном мочеточнике. У других женщин сохраняется нормальная форма мочеточников, определенная внутривенной пиелографией, в течение всей беременности.



**Рис. 3.2.** Экскреторная урограмма, демонстрирующая псевдогидронефроз (больше справа) как последствие расслабления гладкой мускулатуры, которая отвечает за значительное увеличение остаточного объема мочи во время беременности

Из-за второй точки фиксации, охватывающей подвздошную артерию, правый мочеточник обеспечивает физиологическое растяжение путем «прогибания». Считается, что это явление вызывает преобладание симптомов с правой стороны, когда развивается пиелонефрит как следствие восходящей инфекции.

Матка во второй половине беременности отклоняется вправо (ротируясь в ту же сторону) и тем самым оказывает большее давление на правую почку и мочеточник на уровне безымянной линии и подвздошных сосудов. Этими обстоятельствами, по-видимому, можно объяснить большую частоту у беременных правостороннего вторичного обтурационного пиелонефрита при большем сроке беременности. Более частая локализация воспалительного процесса в правых мочевыводящих путях также может возникнуть вследствие расширения и варикозного изменения правой яичниковой вены, что наблюдается не только во время беременности, но и при заболеваниях яичника. Это происходит в результате того, что мочеточник и яичниковая вена имеют общую соединительнотканную оболочку. Увеличение диаметра вены и возникновение в ней высокого венозного давления, что имеет место во время беременности, вызывает сдавление мочеточника, нарушение оттока мочи из почки и развитие ретенционных изменений в верхних мочевых путях. Указанные изменения не только нарушают уродинамику, но и вызывают гидронефротическую трансформацию.



При стойко нарушенном пассаже мочи консервативное лечение не дает эффекта, и пиелонефрит, продолжая прогрессировать, приводит к возникновению гнойничкового нефрита, карбункула почки и паранефрита, которые являются абсолютными показаниями к операции.

Другие факторы, которые могут увеличить предрасположенность беременных и родильниц к пиелонефриту, связаны с гестационной иммуносупрессией. В различных исследованиях сообщается об увеличении в сыворотке крови и моче уровней IgG-, IgA-, IgM-специфических антител к антигенам кишечной палочки при инфицировании как беременных, так и небеременных женщин. Однако сыворотка группы беременных характеризовалась менее выраженным и значительно более низким гуморальным иммунным ответом. Аналогичным образом, уровень интерлейкина-6 в сыворотке и моче был повышен у небеременных женщин с заболеванием, но был низким в группе беременных. Эти результаты позволяют предположить, что беременность подавляет активацию цитокинов и специфических антител к грамотрицательным микроорганизмам.

Сочетание бактериальной вирулентности и лигандов тканей хозяина также может играть определенную роль в повышении восприимчивости беременных пациенток к пиелонефриту. Повышенная экспрессия факторов вирулентности, таких как фимбрии *E. coli* и бактериальные адгезины, вместе с высокой плотностью гормональных рецепторов ХГЧ вносят свой вклад в патогенез острого пиелонефрита, потому что рецепторы гормонов ХГЧ распознаются фимбриями *E. coli*.

### ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ

Наиболее частыми возбудителями пиелонефрита являются грамотрицательные палочки:

- *E. coli* (более чем 70 % всех случаев);
- *Klebsiella spp./Enterobacter spp.* (15 %);
- *Proteus spp.* (4 %).

Значительно реже выявляются грамположительные кокки (энтерококки, *S. aureus*, *S. agalactiae*), грибы, анаэробные бактерии, микоплазмы, уреоплазмы, трихомонады и др. (рис. 3.3).

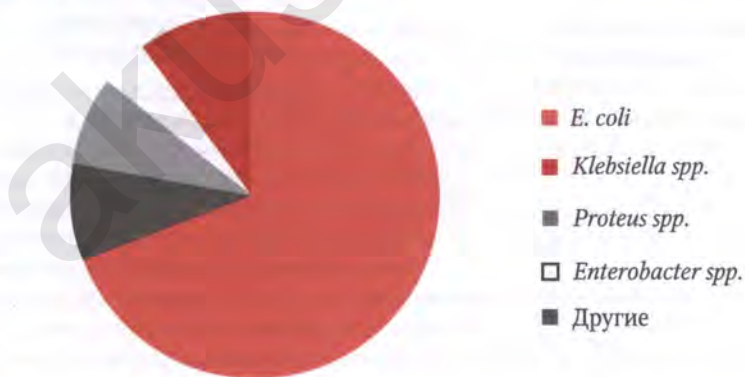


Рис. 3.3. Наиболее часто встречающиеся возбудители при инфекциях мочевыводящих путей

Кишечная палочка является наиболее распространенной в случае как острого, так и хронического пиелонефрита. Если выделяются штаммы *Proteus*, то у пациента может быть диагностирован нефролитиаз. *Pseudomonas aeruginosa* обычно ассоцииро-

вана с внутрибольничным происхождением, особенно у пациентов с нейтропенией и иммунодефицитом. Стафилококки, СГВ и энтерококки также могут быть причиной пиелонефрита обычно в тандеме с мочекаменной болезнью. Анаэробные инфекции являются крайне редкими и бывают разве что в случаях хронической обструкции.

Уропатогенные штаммы кишечной палочки принадлежат к небольшой группе серотипов O:K:H, которые обычно продуцируют гемолизин, аэробактин, и у них есть специфичные пили для облегчения прикрепления к уроэпителию клеток. Эти специфичные вирулентные детерминанты дают возможность уропатогенам поражать верхние мочевые пути здоровых женщин.

Проникновение в мочевые пути инфекции может произойти как восходящим путем (из мочевого пузыря) (рис. 3.4), так и нисходящим — лимфогенным — из кишечника (особенно при наличии запоров) или гематогенным (при различных инфекционных заболеваниях).

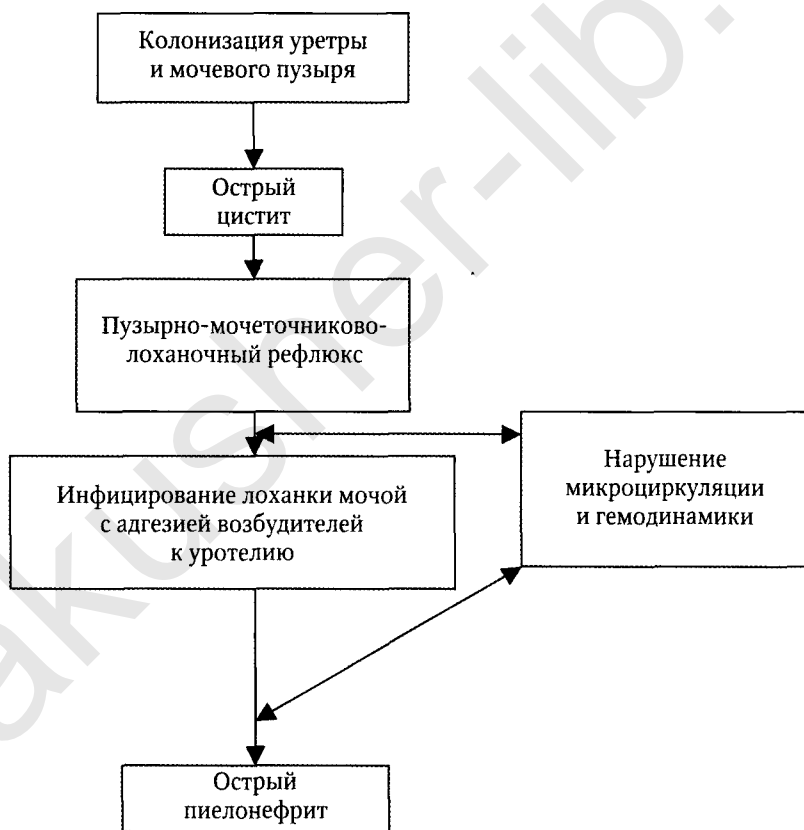


Рис. 3.4. Схема развития восходящего уриногенного пиелонефрита у беременных и родильниц

## КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

В большинстве случаев пиелонефрит — это конечная точка титрования ББУ. Заболевание паренхимы почки (пиелонефрит) редко бывает скрытым. Характерной чертой заболевания является лихорадка. Физический осмотр показывает четкую болезненность реберно-позвоночного угла. Пациентки могут испытывать тошноту, рвоту, озноб и слабость. Примерно в 75 % случаев поражается только правая почка, в 10—15 % — только левая, и также в 10—15 % случаев поражения являются двусторонними. Почти 40 % женщин также жалуются на проблемы мочеиспускания, такие как повышенная частота мочеиспускания и дизурия.

Болезненность реберно-позвоночного угла наступает из-за быстрого растяжения почечной паренхимы вследствие воспалительной реакции и последующего растяжения чашечки почки. Если чашечка почки удалена, заболевание паренхимы будет скрытым, пока не затронет основные сосуды, которые имеют собственную иннервацию. Если нет болезненности реберно-позвоночного угла или если отсутствует большая область денудированной слизистой мочевого пузыря, будет трудно найти связь между температурой и ИМП.

В то время как ББУ и цистит редко вызывают температуру, при пиелонефрите она практически всегда поднимается. Во время лихорадки температура тела может достигать 40 °С. Пиелонефрит диагностируется на основе обнаружения более 100 тыс. колоний одного вида бактерий у пациента с острой болезненностью реберно-позвоночного угла и наличия сгруппированных лейкоцитов и лейкоцитарных цилиндров в осадке мочи. Последние лучше всего проявляются в осадке свежей мочи, удельный вес которой более 1,020.

До 70 % беременных с пиелонефритом в гестационный период ранее перенесли ИМП. Затухающий хронический пиелонефрит происходит от повторяющихся вспышек ИМП в раннем детстве, от цистита «медового месяца», от пиелонефрита в предыдущих беременностях.

Страдающие пиелонефритом разделяются на две категории: те, у кого бактериальная инфекция паренхимы почки происходит после острых приступов, и те, у кого изменения гладкой мускулатуры вследствие беременности выявляют скрытую дисфункцию уретерovesикулярных соединений. В первом случае поражение почек может означать реактивацию ранее перенесенной болезни; в случае последнего заражение происходит заново, и поражение паренхимы является следствием восходящей инфекции.

При отсутствии обструкции пиелонефрит — самоограничивающееся заболевание благодаря сегментарному обособлению почки. Проявления настоящей обструкции из-за камней являются неотложной медицинской ситуацией. Пока обструкция не будет снята, поражение паренхимы будет продолжаться.

Пиелонефрит родильниц обычно возникает на 4–6-й и 12–14-й день (критические сроки) и протекает или в острой форме, или по типу хронического процесса. В большинстве случаев поражается правая почка.

При остром пиелонефрите заболевание начинается с повышения температуры, иногда с ознобом, болей в пояснице и дизурических явлений (учащенное болезненное мочеиспускание). Наблюдаются явления общей интоксикации (головная боль, тахикардия, упадок сил, сонливость, лейкоцитоз крови и пр.).

Острый пиелонефрит родильниц в принципе имеет аналогичную с пиелонефритом беременных клиническую симптоматику с той только разницей, что болевые ощущения в поясничной области у родильниц менее выражены. Последнее обстоятельство затрудняет своевременное распознавание этого заболевания в послеродовом периоде.

Выделяют интерстициальную, серозную и гнойную формы. Гнойный пиелонефрит может осложниться карбункулом и абсцессом почки, септическим шоком и апостематозным нефритом. При исследовании крови наблюдается гипохромная анемия, нейтрофилез в моче — бактериурия, пиурия, протеинурия, появляются характерные клетки лоханочного эпителия (хвостатые клетки); нарушаются концентрационная и экскреторная функции почек.

Для пиелонефрита, протекающего по типу хронического заболевания, изменения отмечаются только в анализах мочи (пиурия, бактериурия, протеинурия и др.), при этом общее состояние роженицы удовлетворительное. Температура нормальная или субфебрильная, отсутствуют явления общей интоксикации и дизурические явления. Моча может быть стерильной. В таких случаях диагностика оказывается затруднительной, и для правильного распознавания заболевания требуется дальнейшее наблюдение и повторное обследование.

### АКУШЕРСКАЯ ТАКТИКА

Клинико-диагностический алгоритм и акушерская тактика при симптомной ИМП при беременных/гестационном пиелонефрите представлены на рис. 3.5.

**А.** Осложнения пиелонефрита обеспечивает возникновение уросепсиса, который ведет к септическому шоку (10—15 %), респираторному дистресс-синдрому взрослых (2—8 %), анемии (25—50 %), временным ренальным дисфункциям (25 %). Возможный риск для плода включает преждевременные роды и низкий вес ребенка при рождении.

**Б.** Когда выявлена положительная реакция анализа мочи на нитраты и/или лейкоцитарную эстеразу, для заключительного диагноза ИМП необходим анализ и посев мочи с высевом  $\geq 100\,000$  КОЕ/мл значимого уропатогена. Этот показатель определяется в средней порции чисто собранной мочи. Однако с помощью этого традиционного диагностического метода заболевание выявляется только у 50 % женщин, у которых в мочевом пузыре содержатся колиформные бактерии. Беременные, имеющие бактериурию в количестве более чем 102 КОЕ/мл в средней порции мочи, более чувствительны к этим диагностическим критериям. Микроскопическое исследование мочи также позволяет обнаруживать белые цилиндры и эритроциты.

Необходимо проведение визуализирующих исследований для подтверждения диагноза и оценки уродинамики. Если у беременной высокая температура, показано проведение посева крови для исключения уросепсиса. Посев крови имеет ограниченную пользу, кроме следующих случаев:

- анализ мочи по Граму показывает грампозитивные кокки (предположительно золотистый стафилококк);
- наличие у пациентки озноба;
- нестабильное клиническое состояние.

**В.** Дифференциальный диагноз включает инфицирование нижележащих органов мочевыделительной системы, бессимптомную бактериурию и инфекцию нижних половых путей (особенно бактериальный вагиноз или кандидоз). При пиелонефрите в дифференциальном плане также необходимо рассмотреть уросепсис, аппендицит, холецистит и нижнедолевую пневмонию.

**Г.** Медикаментозная терапия острого цистита включает применение:

- амоксициллин + клавулановая кислота по 375—625 мг 2—3 раза в сутки 5—7 дней;
- цефуроксим по 250—500 мг 2—3 раза в сутки 5—7 дней;
- цефалексин по 250—500 мг 4 раза в сутки 5—7 дней;
- нитрофурантоин по 100 мг 3 раза в сутки 3 дня.

### Симптомная инфекция мочевых путей при беременности/гестационном пиелонефрите

- Оценка факторов риска ИМП при беременности
- Рутинный амбулаторный скрининг на ББУ предотвратит до 80 % ИМП при беременности
- Оценить вероятный риск для матери и плода (А)

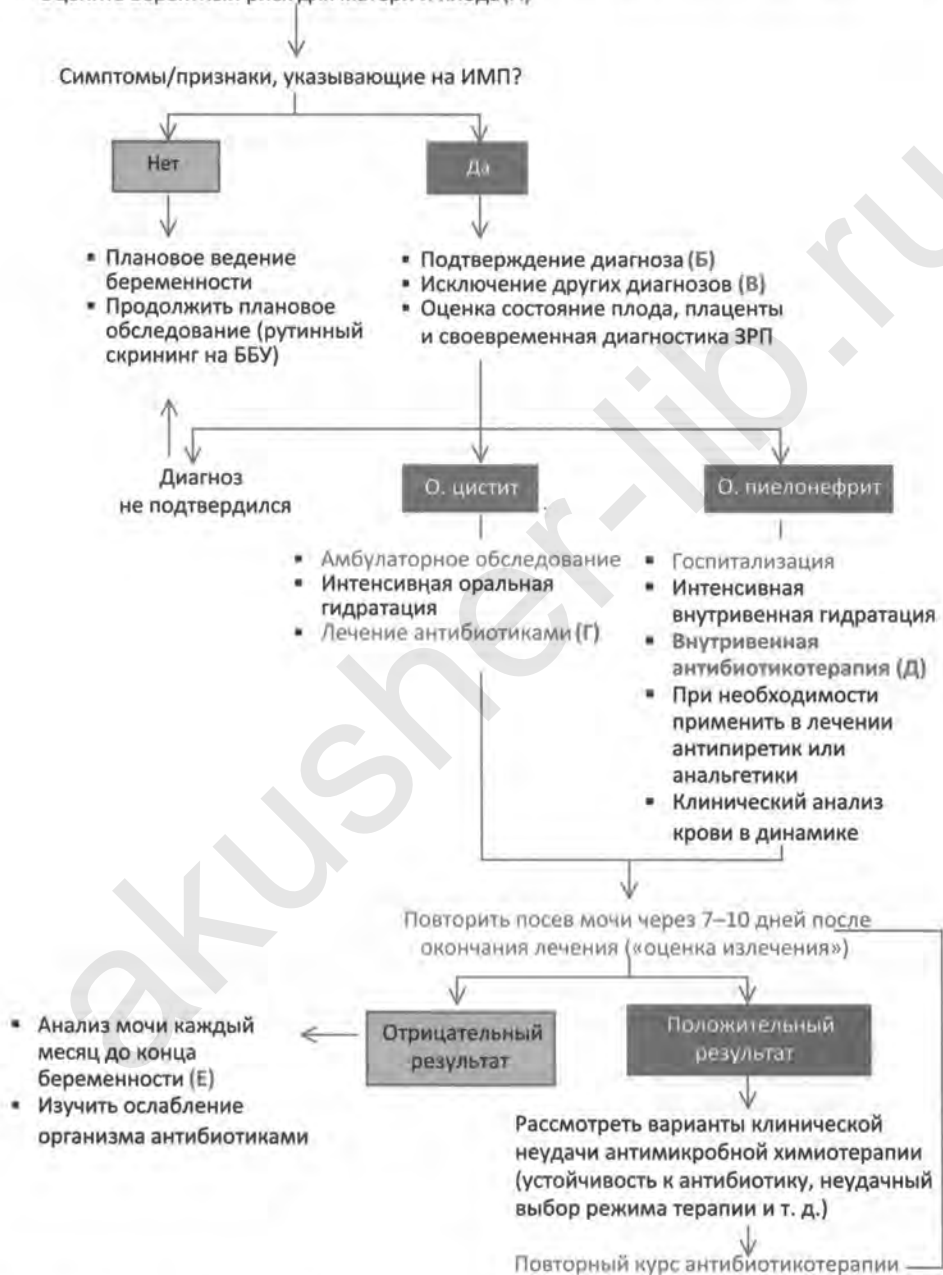


Рис. 3.5. Алгоритм акушерской тактики при симптомной ИМП при беременности/гестационном пиелонефрите

Лечение необходимо корректировать с результатами посева. Продолжать лечение антибиотиками следует в течение 3—5 дней для соматически здоровых беременных или 7—10 дней для женщин с конкурирующими хроническими заболеваниями. Лечение однократной дозой при беременности не рекомендуется.

**Д.** Антибиотикотерапию беременных с острым пиелонефритом проводят в условиях стационара и начинают с парентерального введения препаратов:

- ингибиторозащищенные пенициллины 3 раза в сутки;
- цефуроксим 0,75—1,5 г каждые 8 ч внутривенно;
- цефтриаксон, цефотаксим, цефтазидим 1—2 г каждые 24 ч внутривенно/внутримышечно.

**Е.** Женщинам, которые перенесли два или более случаев острого цистита или же один или более случаев пиелонефрита, необходимо назначить супрессивное профилактическое лечение антибиотиками (нитрофурантоин 50—100 мг перорально каждую ночь) до конца беременности и исследовать посев мочи каждый месяц до родов.

### ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА

При дифференциальной диагностике следует исключить:

- аппендицит;
- желчнокаменную и почечнокаменную болезни;
- межреберную невралгию;
- цистит;
- пневмонию.

### ДИАГНОСТИКА

Для диагностики пиелонефрита проводят:

- общий анализ мочи (стойкая и выраженная лейкоцитурия);
- контроль суточного диуреза;
- расчет суточной потери белка;
- анализ мочи по Нечипоренко (лейкоцитов > 4000, эритроцитов < 2000);
- подсчет форменных элементов мочи по методу Какковского — Аддиса (количество лейкоцитов > 3 млн и значительное их преобладание над эритроцитами);
- выявление клеток Штернгеймера — Мальбина (или «активных» лейкоцитов, которые присущи только пиелонефриту, но не циститу);
- реакция анализа мочи на нитраты и/или лейкоцитарную эстеразу;
- посев мочи и определение степени бактериурии;
- пробу Зимницкого (понижение концентрационной функции почек даже при одностороннем процессе — удельный вес не более 1020, изогипостенурия);
- пробу Реберга (снижение клубочковой фильтрации указывает на далекозашедший процесс);
- исследование наличия симптома Пастернацкого;
- биохимический анализ крови;
- ультразвуковое исследование почек (расширение лоханок и чашечек, их деформация);
- хромоцистоскопию;
- посев крови (при повышенном риске бактериемии или эндокардита и при очень слабом отклике на начальную терапию);
- экскреторную урографию и др.

На рис. 3.6 представлен план ведения родильниц с острым пиелонефритом после эхографического исследования.

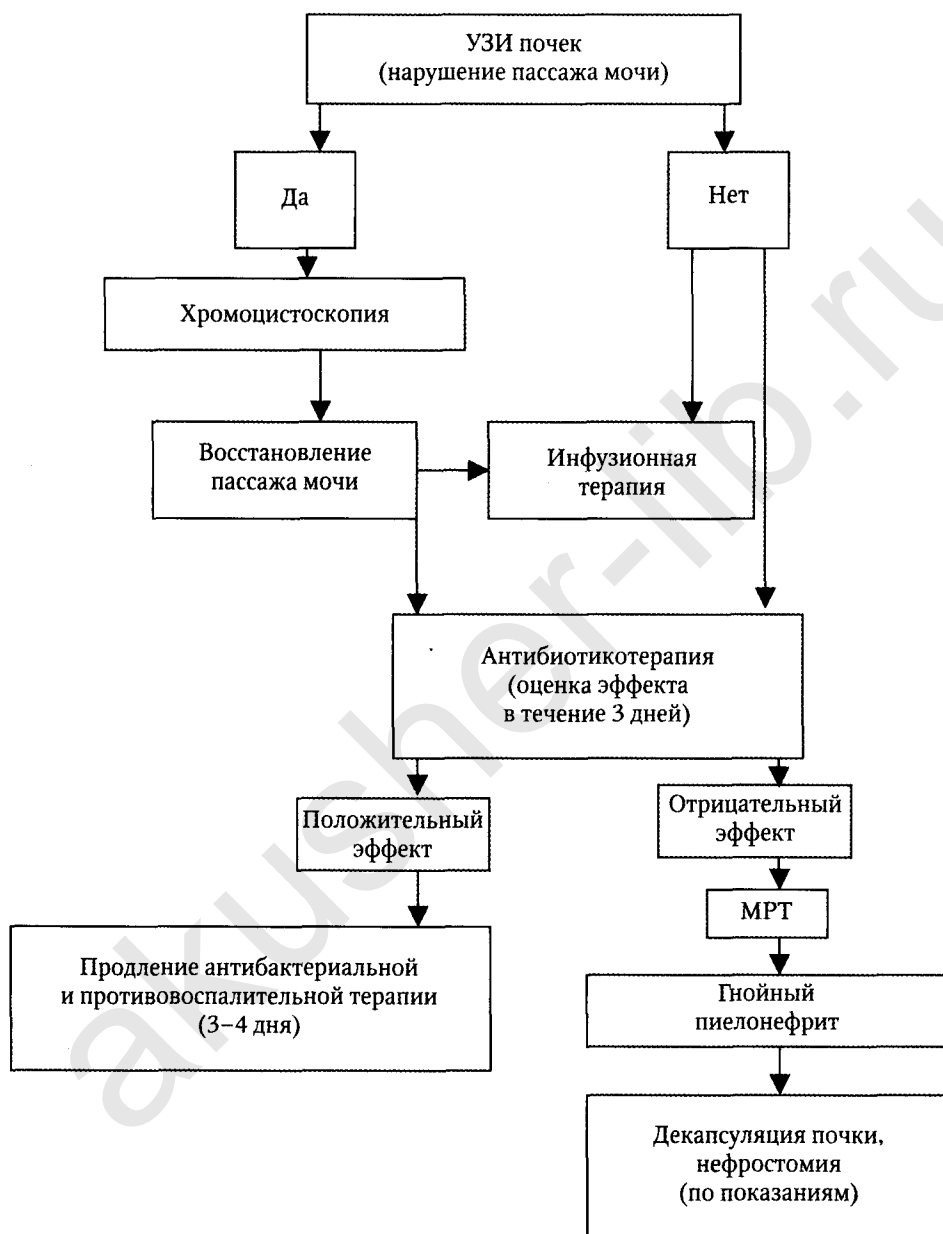


Рис. 3.6. Схема обследования и лечения беременных и родильниц с острым пиелонефритом

## ЛЕЧЕНИЕ

Беременная женщина, заболевшая пиелонефритом, как правило, становится очень слабой и болезненной, особенно во время II или III триместра. В связи с этим в большинстве случаев рекомендуется госпитализация. Протокол лечения пиелонефрита в период беременности — это постельный режим, интенсивная гидратация и системные антибиотики (табл. 3.3).

Таблица 3.3. Препараты выбора для терапии гестационного пиелонефрита

ИМП	Рекомендованные АМХП (препараты выбора)
Острый пиелонефрит нетяжелого течения	Цефподоксим 200 мг 2 раза в день 10 дней Цефтибутен 400 мг 1 раз в день 10—14 дней Цефиксим 400 мг внутрь 1 раз в день 14 дней Амоксициллин /клавунат 500/125 мг внутрь 3 раза в день 14 дней Триметоприм/сульфаметоксазол 160/800 мг 2 раза в день 14 дней (не рекомендуется в I и III триместрах)
Острый пиелонефрит тяжелого течения	Парентеральная терапия (до клинического улучшения с последующим переходом на пероральные схемы, общая продолжительность лечения до 14 дней) Цефтриаксон 1—2 г 1 раз в день Цефепим 1—2 г 2 раза в день Цефотаксим 2 г 3 раза в день Цефтазидим 1—2 г 3 раза в день Амоксициллин/клавунат 500/125 мг внутрь 3 раза в день Азтреонам 2 г 3 раза в день Эртапенем 1 г 1 раз в день Меропенем 1 г 3 раза в день Пиперациллин/тазобактам 4/0,5 г 3 раза в день

Лечение пиелонефрита является комплексным:

- отказ от щадящей, ахлоридной молочно-растительной диеты, назначение общей диеты, полноценной и витаминизированной; должно быть ограничено употребление кипяченого молока (способствует запорам) и излишнее употребление сахара (уменьшает секрецию желудочного сока);
- борьба с запорами;
- восстановление пассажа мочи:
  - придание большой коленно-локтевого положения по 15 мин несколько раз в день;
  - спазмолитики (баралгин, но-шпа, папаверин);
  - назначение диатермии околопочечной области;
  - стентирование;
  - катетеризация мочеточников и дренирование почечной лоханки;
- с целью дезинтоксикации и восстановления объема циркулирующей крови (ОЦК) применяют внутривенное капельное введение кристаллоидов (физ. р-р или лактированный р-р Рингера вместе с антибиотиками);



- уросептики;
- антибактериальная терапия с учетом вида возбудителя и его чувствительности к антибиотикам (чаще используют в/в введение цефалоспоринов широкого спектра действия, ампициллин не применяют, поскольку многие грамотрицательные микроорганизмы устойчивы к нему); через 48 ч после нормализации температуры внутривенное введение препаратов прекращают и переходят на прием внутрь.

Клинико-диагностические особенности в терапии гестационного пиелонефрита:

- пиелонефрит — это мономикробное заболевание; в менее чем 1 % заболеваний зафиксированы случаи комбинации кишечной палочки и палочки Фридлендера (клебсиеллы);
- мочеполовая система — это аэробная среда, и ее патогенный спектр хорошо идентифицируется с помощью относительно простой микробиологической техники;
- при отсутствии обструкции и/или острого диабетического артериоза анатомическое обособление ограничивает неблагоприятные последствия;
- большинство эффективных препаратов против этой патологии имеют значительную почечную элиминацию, поэтому необходимы большие концентрации препарата относительно лечения других органов.

**Антимикробная химиотерапия.** Антибиотикотерапию беременных с острым пиелонефритом проводят в условиях стационара.

**Выбор антимикробно препарата.** Антимикробные препараты подбираются эмпирически. Тем не менее необходимо тщательно изучить восприимчивость возможных бактериальных патогенов к антибиотикам при выборе препарата. Во время беременности наиболее распространено применяются цефалоспорины первых поколений. Цефалоспорины более широкого спектра не обязательно эффективнее против обычных грамотрицательных патогенов и, как правило, значительно дороже.

Ампициллин имеет долгую историю использования при лечении неосложненного пиелонефрита. В последнее десятилетие, однако, распространенность устойчивых к ампициллину уропатогенов возросла до уровня 20 % для *E. coli* и 30 % для *K. pneumoniae*. В противоположность этому значительно меньший процент этих же уропатогенов показывает устойчивость к цефалоспорином I поколения с ограниченным спектром действия. В рандомизированном контролируемом исследовании было выявлено, что кишечная палочка оказалась главным уропатогеном (86 %, 95 из 111 случаев) и была выделена у 120 беременных, больных пиелонефритом. Среди этих изолятов 12 % (13 из 111 случаев) были устойчивы к цефазолину. Результаты этого исследования отчетливо указывают на необходимость постоянного мониторинга в каждом учреждении антибиотиков на предмет восприимчивости к ним уропатогенов и внесение периодических корректировок в выбор антибиотика по мере изменения паттернов устойчивости.

Подтверждение эффективности выбранного антибиотика можно получить через несколько часов после назначения антимикробной терапии. Наличие бактериурии при анализе по Граму в осадке мочи или в посеве с использованием наборов для бактериального посева через 4 ч после начала лечения парентеральными антибиотиками и интенсивной гидратацией следует интерпретировать как терапевтическую неудачу. В таких обстоятельствах антимикробный режим следует поменять на цефалоспорин III поколения и аминогликозид с более широким действием на *Enterobacter spp.*

В настоящее время нет достаточных доказательств того, что суточные дозы аминогликозидов абсолютно безопасны для беременных и плода.

Парентеральную антибиотикотерапию следует продолжать, пока у пациента не пройдет лихорадка и болезненность реберно-позвоночного угла в течение примерно от 24 до 48 ч. На данном этапе пациентка может быть выписана, но она должна продолжить принимать сопоставимые пероральные антибиотики еще 7—10 дней. Возможные варианты антибиотиков для этой терапии:

- цефалексин (125—250 мг внутрь на ночь);
- нитрофурантоин (макрокристаллы) с замедленным высвобождением (100 мг внутрь на ночь);
- цефаклор 250 мг внутрь на ночь.

После завершения лечения пациентка должна периодически получать супрессивные профилактические дозы препарата, такие как нитрофурантоин (макрокристаллы) с замедленным высвобождением (100 мг в день) или сульфизоксазол (1 г в день) в течение всего срока беременности. Рецидивные инфекции развиваются у 20—30 % пациентов, которые не проходили данную профилактику. Выбор конкретного перорального агента для лечения или профилактики должен основываться на его эффективности, токсичности и стоимости.

Нечувствительность боли в реберно-позвоночном углу к выбранному антибиотику, как доказано тестированием антибиотиков *in vitro*, может быть по следующим причинам:

- неточные лабораторные данные;
- обструктивная уропатия;
- независимо протекающий процесс заболевания.

*Выбор режима и способа введения.* В двойном слепом рандомизированном исследовании было показано, что единичная суточная доза антибиотиков является эффективной. В этом исследовании ученые сравнивали эффективность одной суточной дозы цефтриаксона, введенного внутривенно, с эффективностью введения цефазолина множественными дозами при лечении беременных женщин, госпитализированных с острым пиелонефритом. Единичная суточная доза цефтриаксона вводилась женщинам в основной группе внутривенно; 88 пациентов группы контроля получали три ежедневные дозы цефазолина внутривенно (2 г). После прекращения у пациентов лихорадки введение антибиотиков внутривенно прекращалось, и им были выписаны пероральные антибиотики. Последующее культивирование продемонстрировало, что единичные суточные дозы внутривенного цефтриаксона были так же эффективны, как и множественные дозы внутривенного цефазолина.

Несмотря на чуть более высокую цену за дозу цефтриаксона, средняя общая стоимость антибактериальной терапии для группы, использовавшей цефтриаксон, составила 1676 долл. и 4828 долл. для группы, использовавшей цефазолин. В среднюю общую стоимость антибактериальной терапии включена общая стоимость за фактическую дозу антибиотиков (препарат плюс административный сбор), умноженная на среднее число доз вводимого антибиотика. Таким образом, применение единичных доз цефтриаксона экономически более выгодно, по крайней мере в некоторых учреждениях.

На практике стоимость внутривенных антибиотиков в 10—15 раз выше стоимости оральных антибиотиков. Пероральные антибиотики оказались эффективными при лечении острого пиелонефрита среди пациентов без бактериемии. 90 беременных с острым пиелонефритом принимали рандомизированно оральные или внутривенные антибиотики. Группа, принимавшая оральные антибиотики, получала в качестве начальной дозы 1 г цефалексина и в дальнейшем 500 мг каждые 6 ч. Группа с внутривенным введением получала 1 г цефалотина каждые 6 ч. Лечение продолжалось до того момента, пока не снизилась болезненность реберно-позвоночного угла и не

нормализовалась температура в течение 48 ч. Затем пациенты были выписаны с условием приема соответствующих оральных препаратов, выбранных на основании чувствительности, для завершения 14-дневного курса. Средняя продолжительность пребывания в больнице для обеих групп составила 4—5 дней. Культуры крови, взятые у пациентов при поступлении, показали бактериемию у 14 %. Авторы сообщают, что внутривенная терапия является обязательной для пациентов с бактериемией, которые были исключены из эксперимента при анализе на успешную терапию. Среди пациентов без бактериемии 91,4 % (32 из 35) и 92,9 % (39 из 42) были успешно пролечены пероральной и внутривенной терапиями соответственно.

Длительность лечения определяется:

- наличием в анамнезе повторяющихся случаев пиелонефрита, не связанного с гестацией;
- наличием бактериологического свидетельства того, что пациентка ранее при данной беременности страдала от пиелонефрита вследствие заражения этим же видом бактерий как минимум раз.

Если удовлетворен хотя бы один из этих критериев, терапию следует продлить минимум на 21 день; в других случаях рекомендован курс 10—14 дней.

Клинические исследования показали, что беременные из группы низкого риска в первом или начале второго семестра могут после начального периода наблюдения и подтверждения эффективности микробиологически *in vivo* эффективно лечиться амбулаторно.

В попытке сократить расходы на здравоохранение без увеличения заболеваемости и смертности было проведено рандомизированное контролируемое исследование для определения возможности амбулаторного лечения заболевших пиелонефритом беременных на сроке менее 24 нед. путем сочетания внутривенного и перорального терапевтических приемов антибиотиков, успешно применяемых среди небеременных женщин. Шестьдесят пациентов были рандомизировано отобраны для получения цефазолина (1 г в/в каждые 8 ч до момента прекращения лихорадки в течение 48 ч); еще 60 амбулаторных пациентов принимали цефалоспорин третьего поколения — цефтриаксон (1 г в/в в отделении неотложной помощи, другие инъекции в течение 18—36 ч после выписки). Обе группы прошли 10-дневный курс перорального приема цефалексина (500 мг четыре раза в день). Все испытуемые, получившие амбулаторное лечение, продемонстрировали хороший первичный ответ на лечение с прекращением лихорадки и болей в боку.

Авторы пришли к выводу, что большинство пациентов, больных пиелонефритом на ранних сроках беременности, являются претендентами на амбулаторное лечение с применением цефтриаксона внутривенно и цефалексина орально. Рекомендуется приступать к амбулаторному лечению после предварительного наблюдения в больнице. Тщательное наблюдение необходимо для регистрирования клинического ответа, а также для соблюдения пациентом режима и схемы лечения. Безопасность и эффективность этой схемы лечения не проверялась среди женщин, находящихся на поздних стадиях беременности.

**Оперативное лечение.** Если в течение 2—3 дней после начала терапии состояние пациента не улучшается, возможны осложнения, например обструкция мочевыводящих путей или повышение устойчивости микроорганизма. Обязательно проведение тестирования пациента на чувствительность к антимикробным препаратам для определения необходимости коррекции антибиотикотерапии. Для борьбы с обструкцией мочеоточника, вызванной увеличением матки во время беременности, обычно используют мочеоточниковый стент. При обструкции, вызванной мочеоточниковым или почеч-

ным камнем, может потребоваться операция по удалению этих камней и санации инфекции. Если есть подозрение на наличие обструкции, необходимо проведение УЗИ почек. Внутривенная пиелография может быть проведена только в случае неэффективности УЗИ.

Иногда возникает необходимость в пункционной нефропиелостомии. При гнойном пиелонефрите и безуспешности консервативной терапии проводят нефростомию, декапсуляцию почки, вскрытие карбункулов. При абсцессе почки или развившейся вторично сморщенной почке показана нефрэктомия. В послеоперационном периоде после курса промываний лоханки по нефростомическому дренажу растворами антисептиков выполнялась антеградная пиелография для оценки тонуса мочевых путей. При достаточной эвакуации мочи нефростомический дренаж удаляют.

### КОНТРОЛЬ ЗА ПАЦИЕНТАМИ С ИМП

Как отмечалось выше, у 20—30 % беременных с острым пиелонефритом развиваются рецидивирующие ИМП на более поздних сроках гестации. Таким образом, при обнаружении во время беременности ИМП пациентке необходимо проводить ежемесячный скрининг, включая первый месяц после родов.

Открыт для обсуждения вопрос о необходимости хронической антимикробной супрессивной терапии против регулярных тщательных анализов. Pfau и Sacks (1989) доказали эффективность профилактики повторяющейся ИМП во время беременности. На протяжении 39 беременностей 33 женщины с повторяющимися ИМП в анамнезе (и в некоторых случаях с пиелонефритами) получали профилактическое лечение, состоящее из одной дозы цефалексина (250 мг) или макрокристаллов нитрофурантоина (50 мг). В то время как 130 случаев ИМП было зафиксировано в период пассивного наблюдения за 7 мес. до профилактики, только один случай ИМП был зафиксирован после профилактики.

При повторном случае ББУ назначается контрольный посев у беременных. Если после терапии моча стерильна, предпочтение отдается мониторингу. Если ББУ повторяется, необходимы посевы и пробы чувствительности для установления биологических показателей этого события, а также того, с чем сталкивается врач: с рецидивом или повторной болезнью.

Повторное появление более чем 100 000 колоний на миллилитр после биологического анализа после выздоровления (как свидетельствуют посевы стерильной мочи через неделю после окончания терапии) делает необходимым различие между рецидивом и повторением инфекции. Если бактерии, выделенные во время второго случая, показывают паттерн чувствительности к антибиотикам, отличный от первого, или представляют другой род, заболевание квалифицируется как повторная инфекция. А если выделенные бактерии такие же в смысле рода и чувствительности к антибиотикам, инфекция квалифицируется как рецидив. Это различие важно в смысле патогенеза и прогноза. Повторные инфекции, как правило, представляют проблему в контексте гигиены женской половой системы. Когда при таких обстоятельствах наступает пиелонефрит, он несет за собой ограниченные неблагоприятные последствия, и урологическая терапия не назначается после родов. Если разъяснение не может изменить ход событий, которые приводят к инфекции, такие пациентки являются хорошими кандидатами для хронического профилактического контроля. Самым подходящим препаратом для длительной профилактики в малых дозах является нитрофурантоин по 100 мг ежедневно, принимать ночью. Недавние исследования показывают, что доза, назначенная через день три ночи в неделю или после полового акта, также эффективна. Рецидив должен насторожить терапевта на предмет хронического процесса.

Антибиотикопрофилактику после полового акта нитрофурантоином (100 мг ежедневно) следует рассмотреть для женщин, у которых повторяются ИМП, связанные с половым актом. Schooff и Hill (2005) наблюдали за повторяющейся ИМП у беременных женщин. Они не нашли никаких статистических различий в частоте микробиологических повторений между приемом цифлопроксацина ежедневно или после полового акта.

Рецидив может указывать на хроническую форму затухающей болезни почечной паренхимы. Когда наступает рецидив, пациента надо тщательно обследовать на наличие возобновления бактериальной паренхимальной репликации. Планируемая терапия должна включать антибиотик, эффективный против L-форм.

Применение суточных доз профилактических антибиотиков, таких как сульфизоксазол (1 г) или нитрофурантоин (макрокристаллы) с замедленным высвобождением (100 мг), может уменьшить частоту рецидивов, а также выйти в итоге достаточно экономичным. После каждого последующего пренатального обследования моча пациентов, получавших профилактику, должна быть обследована на наличие лейкоцитарной эстеразы и нитритов. Если ни один из скрининговых тестов не дает положительные результаты или если у пациента проявляются новые симптомы, необходимо сделать посев мочи для выявления возможности повторного заражения.

**Осложнения и последствия.** Среди беременных женщин с тяжелой формой пиелонефрита примерно у 5—10 % будут развиваться потенциально опасные для жизни матери осложнения, такие как бактериемия, септический шок и острый респираторный дистресс-синдром взрослых, из-за большого количества эндотоксина, высвобождающегося при лизисе грамотрицательных бактерий. Назначение антибиотиков может служить в данном случае катализатором. Пиелонефрит также может стать причиной преждевременных родов.

Анемия диагностируется приблизительно у 25 % женщин с беременностью, осложненной пиелонефритом. Дородовая инфекция, ни острая, ни подострая, не влияет на производство эритропоэтина, учитывая, что гемолиз является фактором, способствующим анемии, связанной с почечной инфекцией. С помощью сканирующего электронного микроскопа Кокс и его коллеги наблюдали повышенное количество морфологически аномальных эритроцитов у беременных с пиелонефритом. Кроме того, эти аберрации эритроцитов могут быть индуцированы *in vitro* с помощью липополисахаридов, которые, как известно, вызывают преждевременное разрушение эритроцитов в естественных условиях. Таким образом, анемия у беременных, больных пиелонефритом, скорее всего, случается из-за липополисахарид-индуцированного эритроцитарного повреждения мембран.

Несмотря на то что 10 % женщин с острой формой дородового пиелонефрита страдают также от бактериемии, септический шок бывает редко. Необходимо различать гипотензию и уменьшенную перфузию как следствие эндотоксемии, вызванной обезвоживанием из-за тошноты, рвоты и лихорадки. Активное внутривенное введение жидкости при проведении реанимации, как правило, восстанавливает сердечный выброс. Вазопрессорные препараты применяются редко.

Хотя преждевременные роды достаточно часто случаются во время беременности, осложненной пиелонефритом, патогенез этого процесса остается неясным. Число сокращений матки у беременных, больных пиелонефритом, значительно возрастает в течение одного-двух часов после применения антибиотика. Это увеличение частоты сокращений наблюдалось прежде всего у женщин, инфицированных грамотрицательными бактериями; чего не было замечено у женщин, зараженных грамположительными бактериями. В этом исследовании кишечная палочка была выделена наиболее ча-

сто — в 87 % при культивировании мочи и в 100 % при культивировании крови. Таким образом, маточные сокращения могут начинаться из-за эндотоксинов, выпущенных грамотрицательными бактериями при их лизисе после терапии антибиотиками. Освобожденные эндотоксины могут стимулировать продукцию медиаторов воспаления, таких как цитокины и простагландины, которые ассоциированы с маточными сокращениями, что впоследствии может привести к преждевременным родам.

Примерно у 20 % пациенток с пиелонефритом развивается скрытая почечная дисфункция, подобная острому тубулярному некрозу. Дисфункция почки временная, однако в некоторых случаях может продолжаться 3—5 нед. после окончания терапии.

Клинические и лабораторные проявления гестационного пиелонефрита в послеродовом периоде у большинства рожениц исчезают. Однако это не стоит расценивать как выздоровление, а лишь как ремиссию болезни. Поэтому мы считаем необходимым диспансерное урологическое наблюдение за этими женщинами. Monif [et al.] (2005) рекомендуют ежемесячный мониторинг в течение двух лет и проведение внутривенной пиелограммы примерно через 6—12 нед. после родов.

## ГЛАВА 4. ПУЭРПЕРАЛЬНАЯ ИНФЕКЦИЯ

### 4.1. Эндометрит после родов и кесарева сечения

### 4.2. Раневая инфекция (инфекция области хирургического вмешательства)

Одно из выдающихся открытий в истории медицины связано с послеродовой (пуэрперальной) инфекцией. В 1847 г. И. Ф. Земмельвейс доказал возможность ее предупреждения путем обработки рук акушера антисептическим раствором. Применение данного метода в венской клинике привело к снижению материнской смертности с 10 до 1 %.

В дальнейшем изучению пуэрперальной инфекции было посвящено множество работ великих отечественных ученых, таких как Л. И. Бубличенко, М. С. Малиновский, В. Я. Илькевич, В. С. Сазонов, А. В. Бартельс, Л. Н. Гранат, И. Р. Зак, Б. Л. Гуртовой, В. И. Кулаков, В. Н. Серов.

До настоящего времени нет единого обозначения послеродовых заболеваний, вызванных микробами, вирусами и другими возбудителями:

- послеродовая инфекция (Бубличенко Л. И., 1946; Жордания И. Ф., 1955; Бартельс А. В., Бодяжина В. И. [и др.], 1986; Айламазян Э. К., 1997; Никонов А. П., 2006; Сухих Г. Т. [и др.], 2012);
- инфекционно-воспалительные заболевания/инфекции (Гуртовой Б. Л. [и др.], 1981; Сольский Я. П. [и др.], 1982; Абрамченко В. В., Костючек Д. Ф. [и др.], 1994; Баев О. Р., 1998; Савельева Г. М., 2000; Стрижаков А. Н. [и др.], 2004; Радзинский В. Е. [и др.], 2007; Серов В. Н. [и др.], 2011);
- гнойно-воспалительные заболевания (Кира Е. Ф., Цвелев Ю. В., 1995; Горин В. С., 1996; Сидорова И. С. [и др.], 2006; Орджоникидзе Н. В. [и др.], 2012).

Отсутствие точной и унифицированной терминологии, расхождения в понимании этиологии и патогенеза различных септических и воспалительных процессов чрезвычайно затрудняют выработку приемлемой для акушеров-гинекологов классификации. Прежде всего хотелось бы обратить внимание на прочно вошедший в наш лексикон и столь часто употребляемый термин «инфекционно-воспалительные заболевания/инфекции». На первый взгляд может показаться, что он вполне отображает клинически тяжелые гнойные инфекции. Но на самом деле это не совсем так. Термины «сепсис», «септический» происходят от греческого *sepsis* — гнить, гниение, гной, т. е. если дословно переводить, это выражение звучит как «гнойно-гнойные заболевания», другими словами — это тавтология. Мы согласны с мнением Е. Ф. Киры и Ю. В. Цвелева, что более адекватным названием этой группы заболеваний является термин «гнойно-воспалительные», характеризующий гнойную стадию воспалительного процесса неспецифической этиологии (вызванной гноеродной микробной флорой).

## Эндометрит после родов и кесарева сечения

4.1

### ДЕФИНИЦИЯ

До настоящего времени не определена единая терминология послеродового эндометрита:

- метроэндометрит (Бубличенко Л. И., 1946; БМЭ (1962); Жордания И. Ф., 1955);

- эндометрит (Гуртовой Б. Л., Бартельс А. В., 1981; Кулаков В. И, Зак И. Р., 1984; Бодяжина В. И. [и др.], 1986; Международная классификация болезней X пересмотра (1995); Айламазян Э. К., 1997; Савельева Г. М., 2000; Стрижаков А. Н. [и др.], 2004; Чернуха Е. А., 2006; Сидорова И. С. [и др.], 2006; Серов В. Н. [и др.], 2011; Сухих Г. Т. [и др.], 2012; Орджоникидзе Н. В. [и др.], 2012);
- метрит (Williams Obstetrics, 2001);
- эндомиометрит (Кира Е. Ф., Цвелев Ю. В., 1995).

Наиболее принятым является использование термина «послеродовой эндометрит», однако изолированное поражение инфекционным процессом эндометриального слоя матки (первично поражается область плацентарной площадки) встречается редко. Гистологические исследования свидетельствуют о частом вовлечении в воспалительный процесс подлежащих тканей, в частности миометрия. При воспалении всех слоев матки наблюдается панметрит (метрит). После кесарева сечения, по-видимому, правильнее использовать термин «метроэндометрит».

### ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

ПЭ является наиболее распространенной формой послеродовой инфекции. Истинную распространенность ПЭ установить трудно, так как зачастую акушерские стационары пролечивают родильниц с эндометритом под диагнозом «субинволюция матки», не регистрируя данное осложнение. Считается, что его удельный вес в общей популяции родильниц составляет от 2 до 7 %, а в структуре послеродовых инфекционно-воспалительных заболеваний (ИВЗ) — более 50 %.

Частота ПЭ во многом зависит от ряда факторов (табл. 4.4).

Фактор возникновения	Частота возникновения, %
Самопроизвольные роды	2—5
Патологические роды	10—20
Кесарево сечение:	
плановое	5—12
экстренное	15—30
Послеродовая инфекция	54

По нашим данным, эндометрит после родов наблюдался в 2,2 % случаев, после кесарева сечения — в 3,9 %.

Увеличение частоты ПЭ обусловлено:

- увеличением частоты оперативных методов и применением инвазивных исследований;
- широким и порой нерациональным использованием антибиотиков;
- изменением спектра возбудителей инфекционных процессов;
- увеличением количества полирезистентных госпитальных штаммов, нечувствительных к этиотропному лечению;
- приобретением условно-патогенными микроорганизмами свойства патогенных возбудителей (гемолитическая, фибринолитическая активность и т. д.);



- аллергизацией организма (уменьшением иммунологической резистентности и реактивности);
- появлением проблемы дисбактериоза — важного патогенетического фактора в активации условно-патогенной флоры как одного из основных возбудителей послеродовых заболеваний.

## КЛАССИФИКАЦИЯ

В соответствии с МКБ-Х послеродовый эндометрит относится к разделу «Послеродовый сепсис» (O85). В зависимости от возбудителя заболевания можно использовать дополнительный код (B95-97).

В клинической практике наиболее часто используются следующие классификации.

**Патологоанатомическая классификация** (Бубличенко Л. И., 1939):

- эндометрит («истинный»);
- метроэндометрит;
- панметрит;
- метрофлебит;
- гангрена и абсцесс матки.

Данная классификация имеет больше теоретический характер, чем прикладной, так как прижизненно точно определить степень морфофункциональных изменений в матке сложно.

**Клиническая классификация** (Кулаков В. И., Зак И. Р., 1984):

- классический (33 %);
- стертый (44 %);
- абортный (13 %);
- эндометрит после кесарева сечения.

В выделенных формах — размытость границ и отсутствие патогномичных симптомов, но есть четкие различия в дебюте заболевания, длительности течения и эффективности терапии.

**Классификация по наличию органического субстрата в полости матки** (Гуртовой Б. Л., 1985):

- ПЭ на фоне патологических включений в полости матки (задержка лохий, децидуальной ткани, сгустков крови, остатков последа);
- ПЭ при условно «чистой» полости матки (базальный эндометрит).

В основе классификации лежит эхографическая картина послеродовой матки (важна для выбора лечебной тактики).

**Классификация по клинко-патогенетическим вариантам** (Смекуна Ф. А. [и др.], 1986):

- истинный эндометрит (62,2 %): при гистероскопии отмечается белесоватый налет на стенках матки вследствие фибринозного воспаления, выраженность которого зависит от длительности и тяжести процесса;
- эндометрит с некрозом децидуальной оболочки (31,1 %): определяются структуры эндометрия черного цвета, тяжистого характера, несколько выходящие над стенкой матки, — клинически это наиболее тяжелое течение заболевания;
- эндометрит с остатками плацентарной ткани (6,7 %): визуализируется бугристая структура с синеватым отливом, которая резко контурируется и выделяется на фоне стенок матки, течение заболевания легкое.

В основе классификации — гистероскопическая картина ПЭ, это дает возможность отказаться от общепринятого консервативного лечения и дифференцированно применить активное лечебное воздействие.

**Классификация по степени тяжести:**

- легкая степень;
- средняя степень тяжести;
- тяжелая степень.

Выделенные степени отличаются друг от друга выраженностью отдельных клинических симптомов, изменением лабораторных показателей, продолжительностью заболевания и характером осложнений (табл. 4.5).

Фактор возникновения	Частота возникновения, %
Самопроизвольные роды	2—5
Патологические роды	10—20
Кесарево сечение:	
плановое	5—12
экстренное	15—30
Послеродовая инфекция	54

**Классификация по степени выраженности адаптационно-компенсаторных реакций организма** (Сидорова И. С. [и др.], 2006):

- компенсированный;
- субкомпенсированный;
- декомпенсированный.

Компенсированный эндометрит характеризуется внутриматочной локализацией очага инфекции со спорадическим кратковременным включением общих адаптационных механизмов. Сопровождается кратковременной (не более трех дней) резорбтивной лихорадкой, признаки субинволюции матки отсутствуют.

Субкомпенсированный эндометрит сопровождается более значительными повреждениями матки с обязательным подключением механизмов общей компенсации и обратимыми их изменениями. К этой форме эндометрита относятся:

- эндометрит после кесарева сечения;
- эндометрит с вовлечением в воспалительный процесс окружающей клетчатки, придатков матки;
- эндометрит, развивающийся при наличии дополнительных локальных гнойных очагов в организме, способствующих ослаблению общих механизмов резистентности, или на фоне исходной полиорганной недостаточности;
- эндометрит с затяжным течением и клинически не резко выраженными местными и общими проявлениями.

Субкомпенсированная форма характеризуется наличием высокой лихорадки, не снижающейся в ходе проводимой терапии, отмечается выраженная субинволюция матки.

Декомпенсированный эндометрит характеризуется генерализацией инфекции (перитонит, сепсис, септический шок) и сопровождается необратимыми повреждениями органов, значительными нарушениями общих адаптационных механизмов.

Пути распространения инфекции при ПЭ следующие:

- восходящая инфекция из первичного инфекционного очага в области плацен-

тарной площадки может проникать через маточные трубы к яичникам, вызывая сальпингоофорит и пельвиоперитонит, возможно, с последующим развитием разлитого перитонита или образованием тазового абсцесса (в отличие от воспалительных заболеваний органов малого таза (ВЗОМТ), не связанных с беременностью, поражение маточных труб при послеродовой инфекции происходит в форме перисальпингита, что лишь изредка вызывает их окклюзию и последующее бесплодие);

- непосредственно через стенку матки (при наличии рубца после абдоминального родоразрешения) инфекционный агент может проникнуть в миометрий, а затем и в околоматочную клетчатку, вызывая метроэндометрит и параметрит (также не исключено развитие пельвиоперитонита и тазового абсцесса);
- инфекционный агент может попадать в отдаленные участки организма по лимфатическим и венозным сосудам (в результате развивается септический тромбоз флебит с возможными гнойными метастазами в легкие, генерализованной септицемией и эндотоксическим шоком).

## ФАКТОРЫ РИСКА

В настоящее время среди факторов риска развития ПЭ основное значение придается факторам, связанным как с родоразрешением, так и с течением беременности. В то же время в современном акушерстве отсутствуют четкие представления о том, какие из факторов риска действительно влияют на тяжесть течения воспалительного процесса в послеродовой матке. Основными факторами риска развития эндометрита после родов считаются:

- оперативное родоразрешение (кесарево сечение, акушерские щипцы, ручное вхождение в полость матки);
- внутриутробная/интраамниальная инфекция;
- преждевременное излитие околоплодных вод и длительный безводный период;
- затяжные роды;
- частые влагалищные исследования;
- хориоамнионит в родах;
- многоводие;
- прямая кардиоотокография;
- низкий социально-экономический статус родильницы;
- анемия;
- экстрагенитальная патология (хронические очаги инфекции, особенно мочевыводящих путей, ожирение, сахарный диабет и др.);
- отягощенный акушерско-гинекологический анамнез (сальпингоофорит, эндометрит, цервицит, кольпит, трубное бесплодие и др.);
- истмико-цервикальная недостаточность (серкляж, пессарий);
- бактериальный вагиноз, микоплазмоз, уреоплазмоз;
- использование кортикостероидов;
- хроническая плацентарная недостаточность;
- субинволюция матки на фоне лохиометры или остатков последа;
- пуэрперальная раневая инфекция;
- массивная кровопотеря;
- сниженный иммунитет в послеродовом периоде и др.

С целью определения наиболее значимых прогностических факторов риска послеродового эндометрита мы провели ретроспективный анализ 200 историй болезней

родильниц, у которых на госпитальном этапе развился эндометрит, и 200 историй болезни родильниц с физиологическим течением послеродового периода для контрольной группы.

Оценивались анамнестические данные, особенности ведения родов, клинические признаки в качестве потенциальных прогностических факторов эндометрита (табл. 4.6).

Связь между качественными данными оценивалась с использованием точного критерия Фишера. Проводился расчет отношения шансов и 95 % доверительного интервала. Статистический анализ был проведен компьютерным статистическим пакетом SPSS-20.

Таблица 4.6. Клиническое состояние обследованных родильниц

Характеристика	Эндометрит (n = 200)		Контроль (n = 200)		p
Материнский возраст, лет	200 100 %	25,2 ± 5,3	200 100 %	28,7 ± 4,9	,051
Количество родов в анамнезе	200 100 %	0,3 ± 0,7	200 100 %	0,6 ± 0,8	,259
Количество аборт в анамнезе	200 100 %	0,7 ± 1,6	200 100 %	0,5 ± 0,8	,000
Количество выкидышей в анамнезе	200 100 %	0,2 ± 0,8	200 100 %	0,2 ± 0,4	,062
Срок беременности, нед.	200 100 %	38,8 ± 1,1	200 100 %	38,9 ± 0,6	,073
Длительность родов, ч	160 80 %	7,4 ± 2,6	138 69 %	7,6 ± 2,1	,441
Безводный период, ч	160 80 %	6,4 ± 5,1	138 69 %	5,4 ± 4,6	,000
Кровопотеря в родах, мл	157 78,5 %	272,8 ± 125,8	136 68 %	227,6 ± 75,0	0,75
Кровопотеря при абдоминальном родоразрешении, мл	43 21,5 %	823,3 ± 137,7	64 32 %	723,5 ± 60,4	,000
Масса плода, г	200 100 %	3341,9 ± ± 530,8	200 100 %	3473,9 ± ± 489,4	,000
Количество дней приема антибиотиков	200 100 %	2,4 ± 2,7	200 100 %	0,0 ± 0,0	,000

Расчет отношения шансов определил, что у пациенток с выделением микоплазм во время беременности (ОШ = 3,8 (95 % ДИ 1,4—10,6),  $p = 0,009$ ), с инфекциями мочевыводящих путей (ОШ = 2,2 (95 % ДИ 1,4—3,5),  $p = 0,001$ ), отсутствием эффекта от родо-возбуждения (ОШ = 8,3 (95 % ДИ 1,7—40,8),  $p = 0,006$ ), хронической плацентарной не-

достаточностью (ОШ = 6,5 (95 % ДИ 1,9—22,4),  $p = 0,001$ ) эндометрит встречался чаще. У всех женщин с хориоамнионитом в родах ( $p = 0,009$ ) и не обследованных при данной беременности ( $p = 0,000$ ) после родов развился эндометрит (табл. 4.7).

Таблица 4.7. Отношение шансов факторов риска ПЭ

Фактор риска	Эндо- метрит ( $n = 200$ )	Контроль	$p$	Отношение шансов	95 % доверительный интервал	
					нижняя граница	верхняя граница
Выделение микоплазм во время беременности	18 9,0 %	5 2,5 %	,009	3,859	1,404	10,608
Инфекция мочевыводящих путей	68 34,2 %	38 19,1 %	,001	2,199	1,390	3,481
Возраст	2 4,7 %	14 21,5 %	,024	,178	,038	,827
Отсутствие эффекта от родовозбуждения	9 20,9 %	2 3,1 %	,006	8,338	1,704	40,804
Экстренная операция	16 42 %	4 65 %	,000	9,385	2,861	30,784
ХрПН	18 9,0 %	3 1,5 %	,001	6,497	1,882	22,426
Хориоамнионит	8 4,8 %	0 0,0 %	,009	—	—	—
Необследованная	12 6 %	0 0,0 %	,000	—	—	—

## ЭТИОЛОГИЯ

Характерным микробиологическим признаком современного течения пуэрперального эндометрита после самопроизвольных родов и кесарева сечения является высокая частота ассоциаций условно-патогенных аэробных и неклостридиальных анаэробных микроорганизмов, составляющая нормальную (индигенную) микрофлору нижних половых путей женщины. Большое значение микробных ассоциаций в этиопатогенезе эндометрита обусловлено тем, что патогенность облигатных анаэробов в присутствии факультативно-анаэробных бактерий повышается за счет их синергизма. Аэробно-анаэробные ассоциации, обладая более выраженными патогенными свойствами, вызывают наиболее тяжелые формы заболевания.

В настоящее время из клиники практически полностью ушли патогенные моно-возбудители. Тем не менее немаловажную роль в развитии послеродовой инфек-

ции играют такие облигатные патогены, как *C. trachomatis*, *M. hominis*, *U. urealyticum*, *G. vaginalis*, грибы рода *Candida* и др. Микоплазмы (10 %) и хламидии (2 %) чаще вызывают вялотекущие формы заболевания, нередко присоединяясь в последующем к первичным возбудителям инфекции. Имеются данные, подтвержденные иммуногистохимическими и электронно-микроскопическими исследованиями, о развитии тяжелого послеродового эндометрита на фоне инфекции вирусом простого герпеса (Groom W. J. [et al.], 2013).

Таким образом, в современных условиях ведущее место в этиологии заболевания принадлежит смешанной вирусно-бактериальной инфекции (условно-патогенные бактерии, микоплазмы, хламидии, вирусы и т. д.).

В настоящее время продолжает широко дискутироваться вопрос о целесообразности бактериологических исследований при развитии гнойно-воспалительных заболеваний в полостных органах, нестерильных в норме. Так, существует мнение, что посевы отделяемого из полости матки при ПЭ не дают информации об истинных возбудителях заболевания, так как и здоровая матка в послеродовом периоде заселена условно-патогенной флорой. Однако данные сравнительных исследований микрофлоры метроаспирата здоровых и больных эндометритом родильниц в современной литературе встречаются в ограниченном количестве. Имеются лишь единичные работы, причем 15—25-летней давности (Adams M. G. [et al.], 1990; Gibbert D. N. [et al.], 1999), в которых бактериологическим аспектам послеродового эндометрита отведено важное место.

За последнее десятилетие изменился видовой спектр аэробно-анаэробных возбудителей ПЭ: наряду с лидирующей этиологической позицией грамотрицательных бактерий увеличивается значимость грамположительной флоры. Широкое и не всегда обоснованное использование в акушерской практике цефалоспоринов и аминогликозидов привело к значительному возрастанию этиологической значимости энтерококков, нечувствительных к указанным антибиотикам. С расширением технических возможностей, разработкой методик выделения облигатных анаэробов в этиологии гнойно-воспалительных заболеваний, в том числе ПЭ, стали чаще отмечать роль неспорообразующих анаэробов, относящихся также к группе эндогенных условно-патогенных бактерий.

Большое значение в выяснении этиологической значимости условно-патогенных микроорганизмов имеет метод количественной оценки обсемененности исследуемого материала, так как логично предположить, что возбудители эндометрита с большой частотой и в большем количестве будут присутствовать в посевах отделяемого из матки при ПЭ, чем у здоровых родильниц.

Нами проведено сравнительное исследование микрофлоры полости матки здоровых и больных эндометритом родильниц с использованием метода количественной оценки обсемененности исследуемого материала.

Было обследовано 80 женщин с физиологическим течением пуэрперия (1-я группа) и 130 женщин с послеродовым эндометритом (2-я группа).

Посев отделяемого из полости матки у женщин 1-й группы производили на 3—4-й день после родов, у женщин 2-й группы — при появлении первых симптомов заболевания, до начала антибактериальной терапии. Забор материала производили при помощи специального аспирационного устройства, исключающего контаминацию образцов микрофлорой влагалища и цервикального канала.

В бактериологической лаборатории готовился ряд десятикратных разведений до 10<sup>9</sup>, для его приготовления использовалась 1 % пептонная вода. Из соответствующих разведений производился высев на плотные питательные среды. Для учета аэробной и микроаэрофильной флоры брали 5 % кровяной агар, для учета энтеробактерий —

агар Эндо, для выделения стафилококков — среда ЖСА (желточно-солевой агар). Грибы рода *Candida* выращивали на агаре Сабуро, лактобактерии — на агаре MRS (среда Rogosa).

Облигатные анаэробы культивировали на агаре *Schaedler* с добавлением 5 % лизированной бараньей крови или на тиогликолевой среде, приготовленной на среде 199 (предварительно регенерированной).

Чашки и пробирки с посевами помещали в термостат (37 °С). Микроаэрофилы предварительно ставили в эксикатор со свечой (атмосфера CO<sub>2</sub>). Строгие анаэробы культивировали в анаэростате с трехкомпонентной (водород, азот и углекислый газ) смесью. По истечении срока культивирования (для каждого микроорганизма отдельные нормативы) производили учет результатов по наличию роста.

Для описания микробного пейзажа проводилась идентификация выделенных микроорганизмов, устанавливался их титр, пересчитывалось количество каждого вида на 1 мл исследуемого материала. Видовая идентификация микроорганизмов проводилась согласно Приказу Министерства здравоохранения СССР от 22 апреля 1985 г. № 535 «Об унификации микробиологических (бактериологических) методов исследования, применяемых в клинико-диагностических лабораториях лечебно-профилактических учреждений» и номенклатуре Берджи.

**Физиологический пуэрперий.** При исследовании обсемененности полости матки у здоровых обследованных женщин 1-й группы установлен достаточно широкий спектр условно-патогенной микрофлоры, представленной 129 изолятами, отнесенными к 14 различным микробным таксонам.

Отсутствие роста микроорганизмов в содержимом полости матки отмечено у 8 из 80 родильниц (10 %).

Идентификация микроорганизмов показала статистически недостоверное преобладание облигатных анаэробов и микроаэрофилов (46,25 %) над аэробами и факультативными анаэробами (28,75 %).

Строго анаэробная микрофлора в монокультуре была обнаружена в полости матки у 12 родильниц (15 %), факультативно анаэробная — у 4 (5 %).

Дрожжеподобные грибы ни в одном наблюдении не определялись.

У 56 родильниц (70 %) микроорганизмы высевались в виде ассоциаций. При этом в отличие от других групп достоверно чаще наблюдались аэробно-аэробные (31 %). Аэробно-анаэробные ассоциации выделены только у 12 (15 %) родильниц.

В целом соотношение анаэробов и аэробов было примерно 2 : 1. Среднее количество микробов-ассоциантов в каждом случае составило 1,9.

При анализе спектра микрофлоры у родильниц с неосложненным течением послеродового периода выявлено, что среди факультативных анаэробов наиболее часто выделяли эпидермальный (20 %) и сапрофитный стафилококк (15 %), несколько реже эшерихии и дифтероиды (10 и 8,75 %).

Из строгих анаэробов у здоровых женщин преобладали грамположительные палочки, относящиеся к сапрофитам (*Lactobacillus spp.* — 33,75 % и *Eubacterium spp.* — 20 %), а также фузобактерии — 15 %. Следует отметить бактерии рода *Peptococcus spp.* и *Bacteroides spp.*, на долю которых приходилось 25 % общего количества изолированных культур. Прочие виды идентифицированы с частотой менее 5 %.

Чаще всего из метрoаспирата изолировались грамположительные анаэробные палочки и аэробные кокки с явным преобладанием лактобактерий и стафилококков (33,75 и 40 % соответственно).

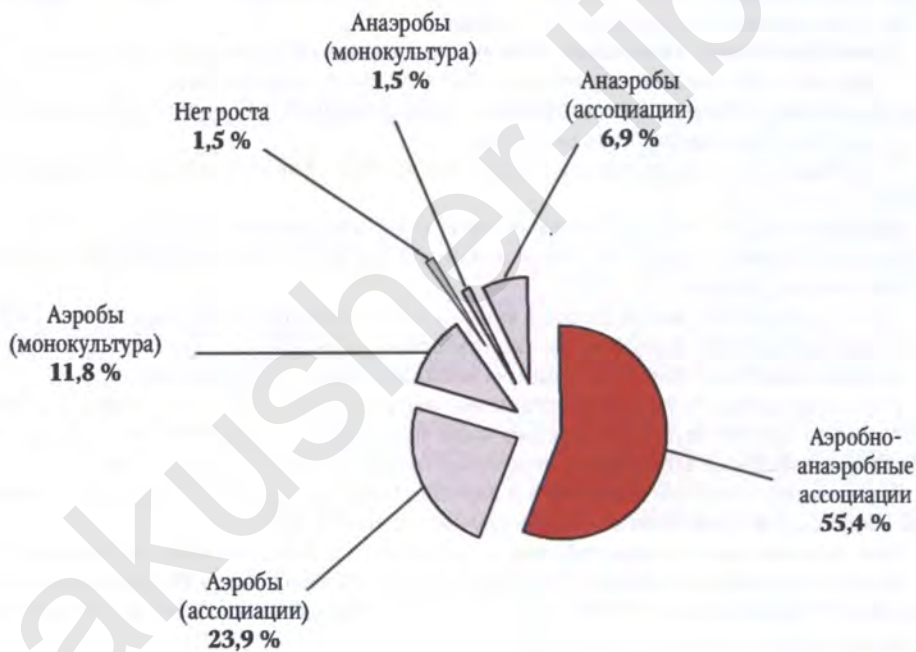
Для оценки степени обсемененности содержимого полости матки мы использовали критерии, где низкой степени соответствовали результаты 102—9 · 103 КОЕ/мл, средней степени — 104—9 · 104 КОЕ/мл, высокой — 105—9 · 105 КОЕ/мл и выше.

У пациенток с физиологическим течением послеродового периода «стерильные» посевы и посевы с низкой степенью обсемененности составили 59 %, со средней степенью обсемененности — 26 %. Наиболее вероятное получение роста было в количестве 103,5 КОЕ/мл.

У семи родильниц уровень бактериальной обсемененности находился в пределах  $10^5$ — $9 \cdot 10^5$  КОЕ/мл (*S. epidermidis* и *S. saprophyticus*) и у 5 достигал  $10^7$  КОЕ/мл (*Lactobacillus spp.*). При этом ни в одном из этих случаев эндометрит не развился.

Таким образом, само выделение из полости матки родильниц микроорганизмов в большом титре еще не свидетельствует о наличии воспалительного процесса в эндометрии.

**Послеродовый эндометрит.** Во 2-й группе возбудители в содержимом полости матки выявлены у всех 130 пациенток. Изолированная микрофлора чаще включала ассоциации микроорганизмов микроаэрофильной, факультативно и облигатно анаэробной групп (рис. 4.3).



**Рис. 4.3.** Структура микрофлоры, выделенной из полости матки у родильниц с послеродовым эндометритом ( $n = 130$ )

Микроорганизмы в виде аэробно-анаэробных ассоциаций у больных с послеродовым эндометритом встречались достоверно чаще, чем у родильниц с физиологическим пуэрперальным периодом. В состав этих ассоциаций преимущественно входил один вид аэробных и несколько видов анаэробных бактерий.

Рост ассоциаций облигатных анаэробов встречался в 55,4 % случаев, что достоверно чаще по сравнению с контрольной группой.



Количество микробов-ассоциантов в каждом случае послеродового эндометрита колебалось от 1 до 5 и в среднем составило 2,4.

В монокультуре факультативные анаэробы выделены у 11,8 %, облигатные анаэробы — у 1,5 % родильниц с ПЭ. Обращает на себя внимание тот факт, что при послеродовом эндометрите строгие анаэробы в монокультуре высевались реже, чем в контрольной группе, но в составе ассоциаций их количество было в два раза больше, чем факультативных, т. е. они играют ведущую роль.

Среди факультативных анаэробов превалировала грамположительная кокковая флора двух родов: *Enterococcus* и *Staphylococcus* (61,7 %), реже — грамотрицательные палочки семейства *Enterobacteriaceae* (38,3 %) (рис. 4.4).

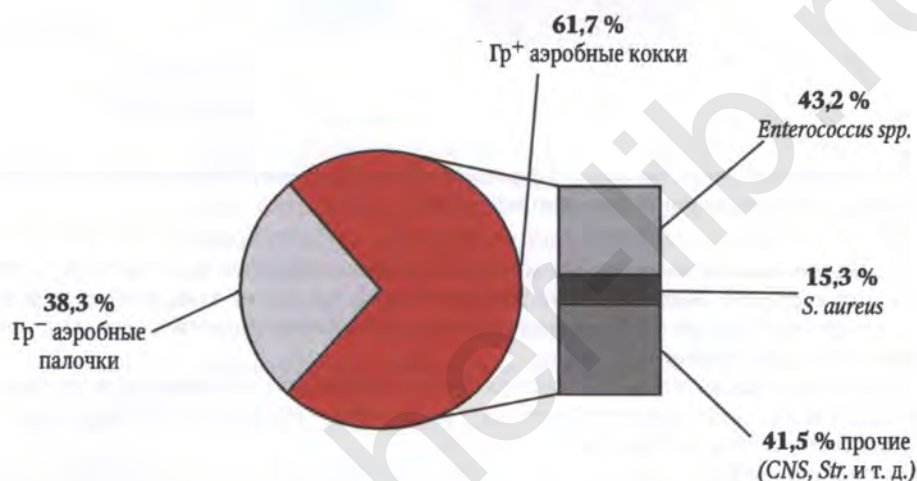


Рис. 4.4. Структура выделенной из метроаспирата аэробной микрофлоры у родильниц с послеродовым эндометритом ( $n = 118$ )

Из энтеробактерий наиболее часто изолировались *E. cloacae* — 45,1 %, *E. coli* — 33,3 % и *K. pneumoniae* — 21,6 % (рис. 4.5). При этом значительно уменьшалась частота выделения сапрофитов и малопатогенных микроорганизмов. Единственно, что статистически достоверно возросло по сравнению с контрольной группой, это частота выделения энтерококков, золотистого стафилококка, энтеробактера и клебсиеллы.

Впервые изолируется в 4 % случаев — *P. aeruginosa*, *S. agalactiae*, а также в 8 % — *S. faecium*.

Среди облигатных неклостридиальных анаэробов доминируют грамположительные кокки (*Peptostreptococcus spp.*, *Peptococcus spp.*) и грамотрицательные палочки (*Bacteroides spp.*, *Fusobacterium spp.*) при сравнительно низкой доле грамположительных палочек (*Eubacterium spp.*, *Propionibacterium spp.*, *Lactobacillus spp.*).

Среди возбудителей послеродового эндометрита особое место занимают пептострептококки. Эти микробы выделены из полости матки здоровых родильниц в низких количествах, кроме того, в посевах отделяемого полости матки у женщин, больных эндометритом, пептострептококки чаще высевались как единственный ассоциант в аэробно-анаэробных комплексах, что свидетельствует о существенной этиологической роли этих бактерий.

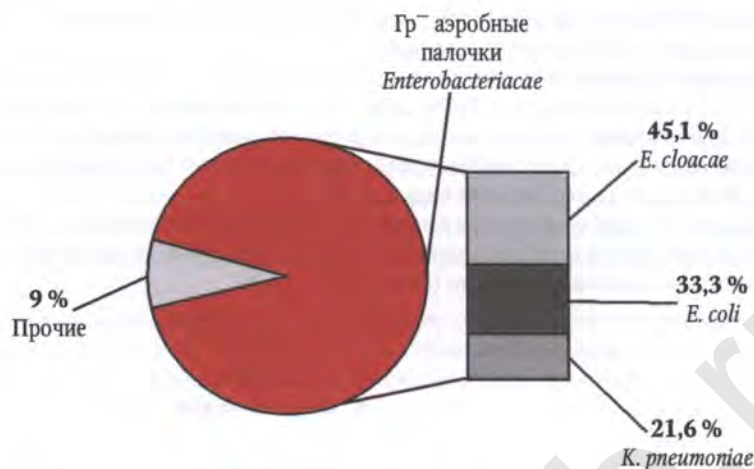


Рис. 4.5. Структура выделенной из метроаспирата аэробной грамотрицательной микрофлоры у родильниц с послеродовым эндометритом ( $n = 56$ )

Ассоциации грамположительных микроаэрофильных палочек из семейства лактобактерий со строгими анаэробами не рассматривали, так как их этиологическая роль в генезе инфекционно-воспалительных заболеваний женского генитального тракта не признается большинством авторов.

Ранговая последовательность бактериальных видов при послеродовом эндометрите была следующей: *Peptostreptococcus* > *Bacteroides* > *Peptococcus* > *Enterococcus* > *Staphylococcus* > *Enterobacteriaceae* > *Veillonella*.

Для определения этиологической значимости различных видов анаэробных и аэробных бактерий, кроме частоты их встречаемости, необходимо учитывать количественную обсемененность этими бактериями полости матки.

Как показало данное исследование, при послеродовом эндометрите не зарегистрированы условно стерильные высевы и низкая степень обсемененности полости матки, при этом достоверно чаще наблюдается высокий уровень ( $\geq 10^5$  КОЕ/мл) бактериальной обсемененности.

При анализе степени контаминации отдельными микроорганизмами выявлено, что у родильниц, больных эндометритом, аэробы в аэробно-анаэробных ассоциациях чаще не превышали среднюю степень обсемененности, только в 3 случаях энтерококк был выделен в титре, превышающем  $10^5 - 9 \cdot 10^5$  КОЕ/мл. Энтерококки часто были единственным аэробным видом в анаэробно-аэробных ассоциациях. Эпидермальный и сапрофитный стафилококки в 80 % случаев выделялись в количестве до  $10^5$  КОЕ/мл. В тех случаях когда из матки больных эндометритом выделялись только аэробные бактерии, их количество было  $10^5$  КОЕ/мл и выше.

Анаэробные микроорганизмы высевались в количестве  $10^4 - 10^9$  КОЕ/мл, при этом обсемененность  $10^4 - 10^5$  КОЕ/мл имела место, когда число анаэробных ассоциантов превышало 2, меньшему числу ассоциантов соответствовала большая степень обсемененности ( $10^6 - 10^9$  КОЕ/мл). В посевах, где были обнаружены только облигатные анаэробы, в 70 % случаев они были выделены в количестве  $10^6 - 10^9$  КОЕ/мл, в 30 % —  $10^4 - 10^5$  КОЕ/мл. Бактероиды чаще высевались в высоком титре (от  $10^5$  КОЕ/мл и выше). Пептострептококки при послеродовом эндометрите в количестве, меньше чем  $10^5$  КОЕ/мл, не обнаруживались.

Обращает на себя внимание, что для развития эндометрита с моновозбудителем количество только анаэробов или только аэробов в матке должно быть выше, чем при наличии их в ассоциациях.

В среднем у родильниц с эндометритом отмечалось увеличение содержания микробов  $10^5$  КОЕ/мл.

Таким образом, подтверждена полимикробная этиология послеродового эндометрита. Ведущее место в этиологической структуре принадлежит условно-патогенным микроорганизмам: энтерококкам, энтеробактериям (преимущественно *E. cloacae*, *E. coli* и *K. pneumoniae*), золотистому стафилококку и неспорообразующим анаэробам (преимущественно *Peptostreptococcus spp.* и *Bacteroides spp.*), находящимся в матке в большинстве случаев в массивном количестве в виде аэробно-анаэробных ассоциаций.

Микробиологический мониторинг за этиологической структурой ПЭ является важным как для определения клинического течения заболевания, так и для проведения рациональной антибактериальной терапии. Этиологическая диагностика ПЭ включает в себя оценку клинических признаков заболевания, применение экспресс-диагностических тестов и методов (иммунодиагностика, ДНК-анализ с помощью ПЦР, газожидкостная хроматография и др.), классического микробиологического исследования содержимого полости матки с обязательным определением степени ее бактериальной обсемененности. Диагностическим критерием является количество микробных тел более  $10^4$  КОЕ/мл, свидетельствующее о развитии инфекционного процесса.

## ПАТОГЕНЕЗ

Патогенез ПЭ следует рассматривать как результат сложного взаимодействия трех факторов (рис. 4.6):

- возбудитель инфекции (его количество и вирулентность);
- состояние первичного очага инфекции;
- сопротивляемость организма (неспецифические факторы естественной резистентности и иммунный ответ).

**Возбудитель инфекции.** В условиях снижения численности индигенных микроорганизмов (лактобацилл) и редокс-потенциала тканей (увеличение рН влагилищного содержимого при наличии лохий в пуэрперии) нарастает степень обсемененности транзиторной (аллохтонной) микрофлорой, что приводит к нарушению биоценоза влагилица и восходящей инфекции (аутозаражение).

В других случаях отмечается восходящая колонизация экзогенными микроорганизмами, контаминация которыми происходит при лечебно-диагностических манипуляциях с нарушением правил асептики и антисептики, что способствует подавлению нормальной микрофлоры и обуславливает появление симптомов послеродовой инфекции. Госпитальная флора обладает высокой вирулентностью, патогенностью и устойчивостью к антибиотикам.

Основные варианты инфицирования эндометрия в пуэрперии:

- экзогенное — контаминация происходит экзогенными микроорганизмами (госпитальные штаммы или трансмиссивная инфекция). Практический путь только один — восходящий (при лечебно-диагностических манипуляциях, капельной инфекции, *coitus* и т. д.)
- эндогенное — за счет колонизации аутофлорой из нижних отделов генитального тракта или очагов инфекции в самом организме. Различают три пути:
  - 1) восходящий (интраканаликулярный) — микроорганизмы проникают из сосед-

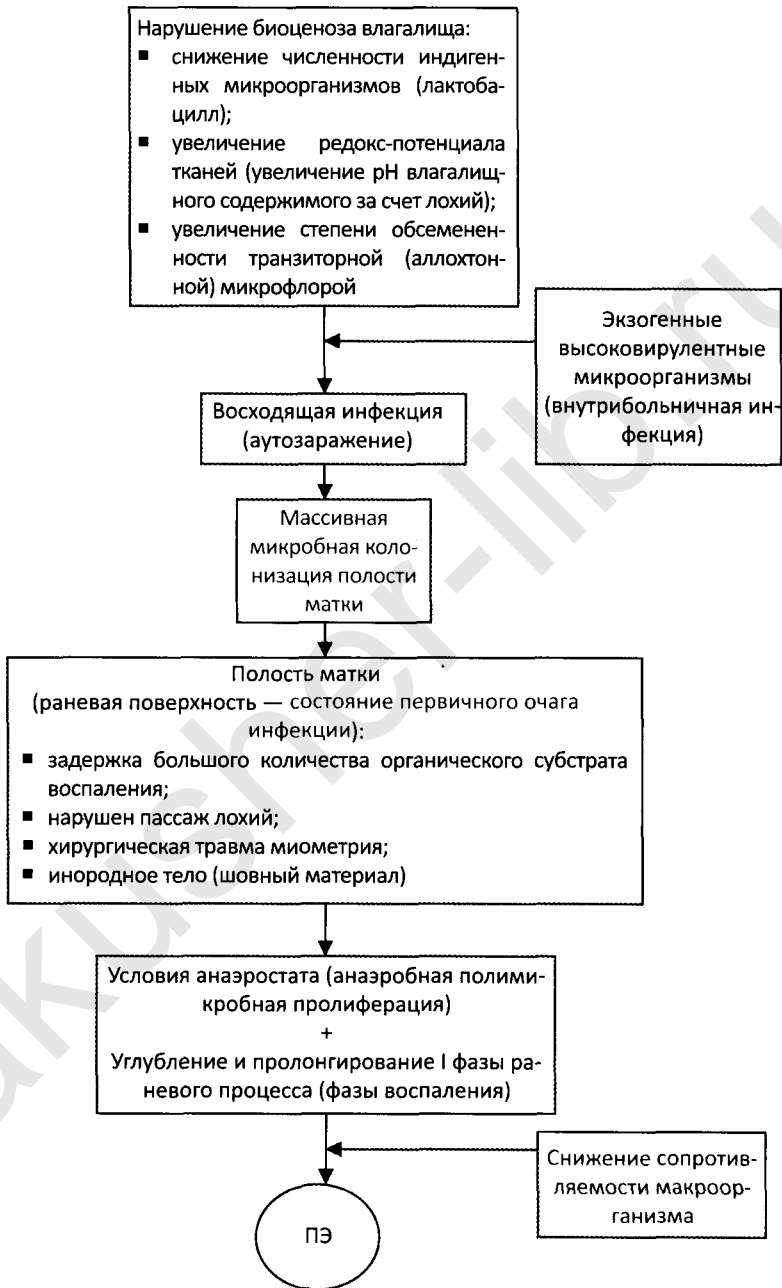


Рис. 4.6. Патогенез развития послеродового эндометрита

них экологических ниш (слизистая влагалища, эндоцервикс, вульва, толстый кишечник). Два механизма:

- активный транспорт (инвазивные манипуляции, посредством сперматозоидов и трихомонад);
- пассивный транспорт (за счет сократительной деятельности матки в послеродовом периоде);

2) нисходящий — распространение микроорганизмов из экстрагенитальных очагов инфекции (гематогенно и лимфогенно);

3) контактный (интраамниальный) — от инфицированного хориоамниона, что связано с внедрением в акушерскую практику инвазивных пренатальных методов исследования (амниоскопия, амниоцентез, кордоцентез, редукция эмбрионов при многоплодной беременности и др.).

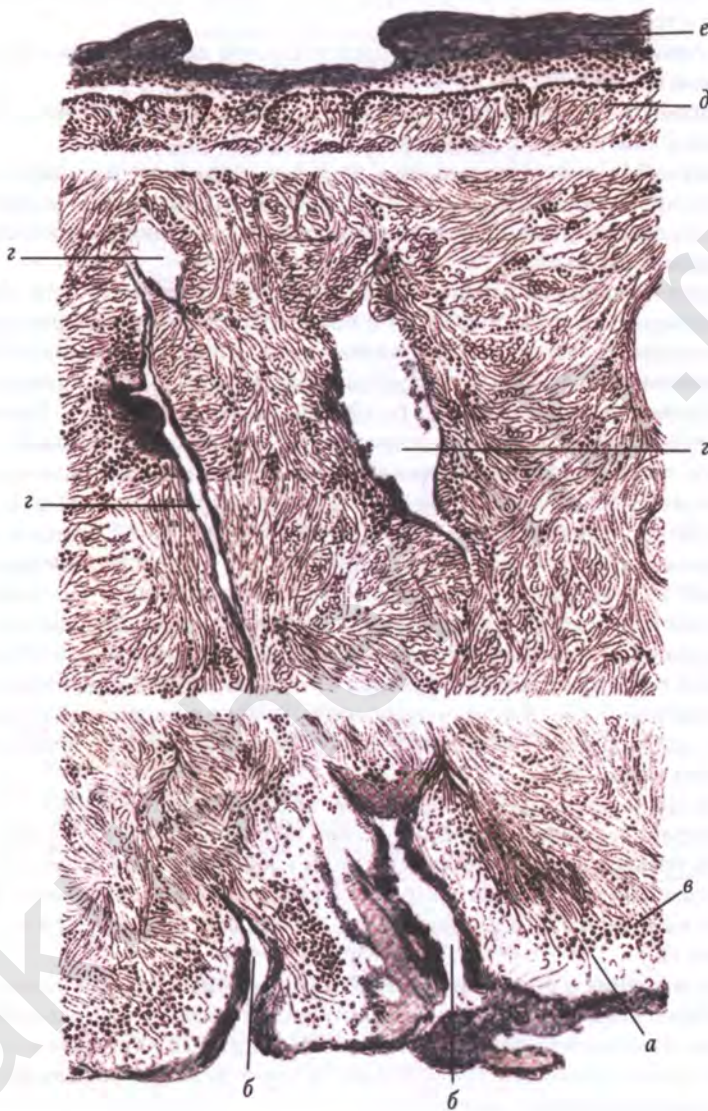
**Состояние первичного очага инфекции.** Внутренняя поверхность матки, которая является первичным очагом инфекции в послеродовом (послеоперационном) периоде, после отделения последа представляет собой обширную раневую поверхность, поэтому в настоящее время эндометрит рассматривают как проявление раневой инфекции (Бубличенко Л. И., Хаскин С. Г., 1964; Бартельс А. В., 1973). Заживление протекает согласно общеприемлемому закону заживления любой раны. При этом на первом этапе происходит расплавление некротических масс и очищение внутренней поверхности матки через воспаление (I фаза раневого процесса). В I фазе поверхностная часть остатков губчатого слоя *decidua basalis* плацентарной площадки некротизируется, инфильтрируется лимфо- и лейкоцитами, а с 4-х суток пуэрперия заселяется микрофлорой из влагалища (которые вместе с нейтрофилами из грануляционного вала участвуют в очищении внутренней поверхности матки). Отличительной особенностью описанной реакции является ее строгая локализация в пределах некротизированных тканей губчатого слоя без перехода на глубокие ткани эндометрия (базальный слой) и миометрий. На 6—8-е сутки пуэрперия, по мере очищения внутренней поверхности матки, наблюдается переход во II фазу раневого процесса — фазу эпителизации и регенерации эндометрия.

Развитие ПЭ характеризуется переходом воспалительного лейко- и лимфоцитарного инфильтрата с нежизнеспособных тканей на собственно эндо- и миометрий. При этом тяжесть патологического процесса находится в прямой зависимости от площади и глубины поражения стенок матки (рис. 4.7). Вовлечение миометрия в воспалительный процесс выявляется у 10 % рожениц с легкой, у 21 % со средней и у 62 % с тяжелой формами ПЭ.

Большое значение в развитии инфекционного процесса имеет наличие в полости матки остатков плацентарной ткани, амниотических оболочек и большого количества некротически измененной децидуальной ткани. Задержка в полости матки большого количества органического субстрата для воспаления ведет к повышению уровня бактериальной обсемененности матки, углублению и пролонгированию I фазы раневого процесса — фазы воспаления.

Любая воспалительная реакция, в том числе и при ПЭ, всегда сопровождается развитием метаболического ацидоза. К указанным изменениям присоединяется тканевая гипоксия, развивается также и дыхательный ацидоз, что создает благоприятные условия для развития анаэробной инфекции.

Сниженная сократительная способность матки, часто осложняющая течение послеродового периода, особенно на фоне лохиометрии или остатков ткани последа, в условиях нарушенного биоценоза влагалища и частичного транзиторного иммунодефицита часто способствует развитию восходящей инфекции. Определенную роль



**Рис. 4.7.** Схема распространения инфекции через стенку матки:

*a* — некротически измененные остатки децидуальной оболочки с колониями кокков (синий); *б* — глубокие лимфатические пространства наружного слоя миометрия; *в* — лейкоцитарный вал в субэпителиальном слое миометрия; *г* — лимфатические сосуды, содержащие колонии кокков (синий); *д* — поверхностный слой стенки матки с висцеральной брюшиной (периметрий); *е* — перитонеальный экссудат с кокковой флорой (Бумм Э. Руководство к изучению акушерства. — СПб., 1911)

в развитии ПЭ имеет затрудненный пассаж лохий, обусловленный механическими причинами (перегиб матки, спазм внутреннего зева, большой сгусток в шейке матки, инородное тело и др.) (рис. 4.8, 4.9).

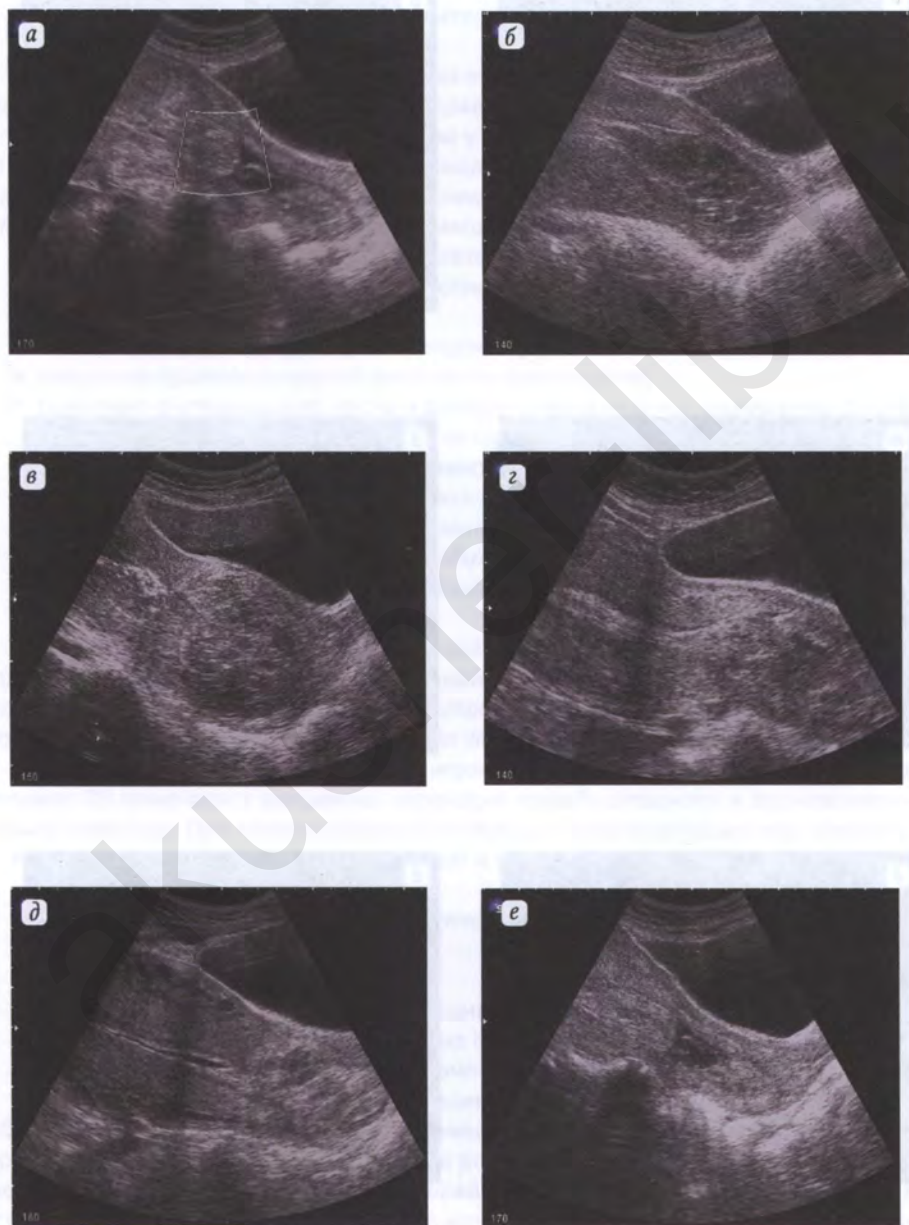
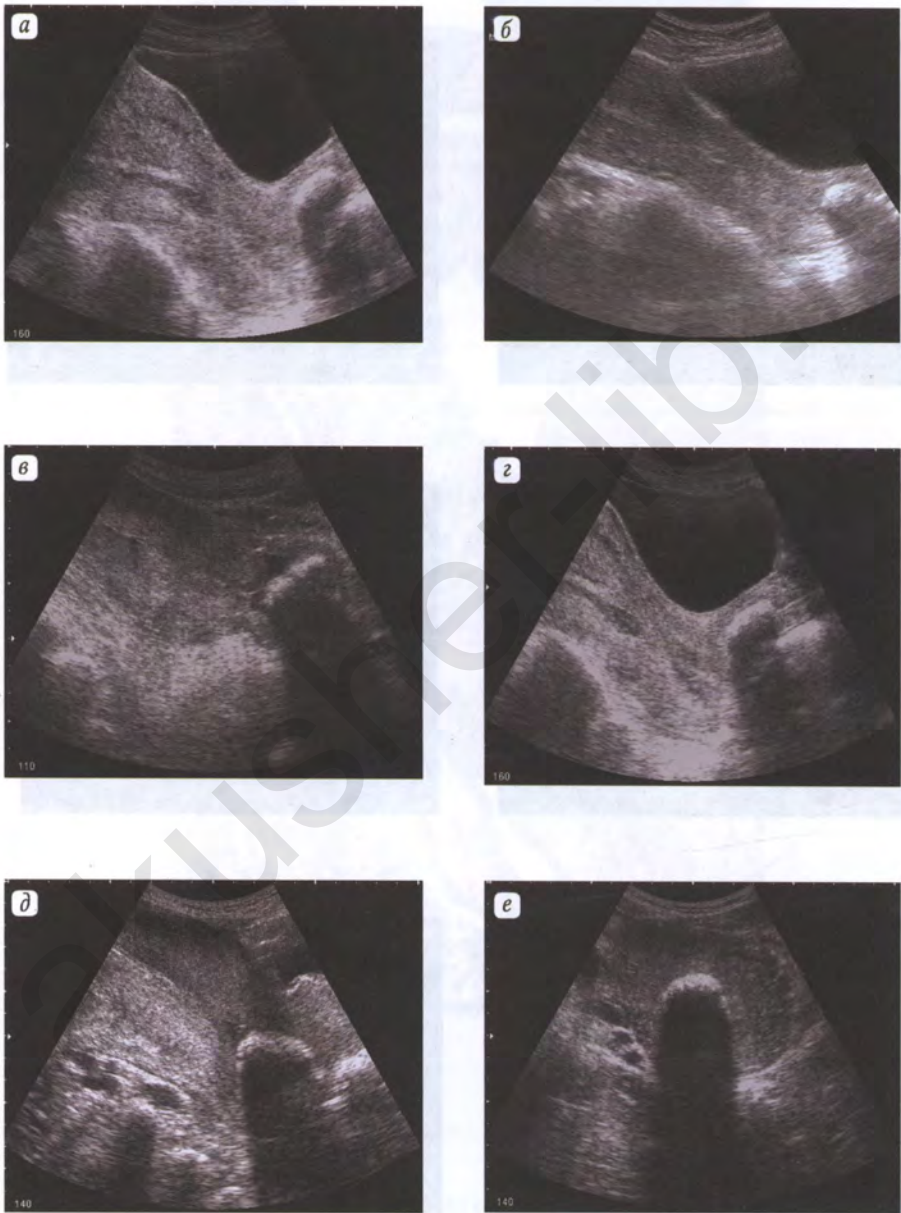


Рис. 4.8. Марлевый шарик (3-и сутки пуэрперия, ТА-сканирование):

а—г — в верхней трети влагалища; д—е — в полости матки



**Рис. 4.9.** Сгусток в перешейке и шейке матки (3-и сутки пуэрперия, продольное ТА-сканирование):  
а—е — механическая причина задержки лохий



Риск развития ПЭ после абдоминального родоразрешения значительно повышается, так как к указанным факторам присоединяется:

- дополнительная травматизация миометрия (разрез);
- отек и ишемия тканей в области шва;
- наличие микрогематом, сером;
- большое количество инородного материала (шовного);
- вскрытие полости матки.

Очевидно, что именно с этим связано значительное увеличение риска развития эндометрита после кесарева сечения по сравнению с самопроизвольными родами.

**Сопrotивляемость организма.** Даже у здоровых женщин во время беременности и в ранние сроки послеродового периода наблюдается транзиторный частичный иммунодефицит, связанный с вынашиванием плода, что в свою очередь обуславливает повышенную чувствительность родильниц к бактериальной инфекции.

Нарушение клеточного звена иммунитета:

- лимфоцитопения (снижение абсолютного количества Т-(CD3<sup>+</sup>), Т-хелперов (CD4<sup>+</sup>) и В-лимфоцитов (CD19<sup>+</sup>);
- снижение иммунорегуляторного индекса (соотношение CD4/CD8-лимфоцитов);
- снижение пролиферативной активности лимфоцитов;
- снижение фагоцитарного числа и фагоцитарного индекса, нарушение фагоцитоза в виде снижения интенсивности генерации активных форм кислорода покоящимися и активированными клетками;
- повышение активности Т-супрессоров.

Нарушение гуморального звена иммунитета в пuerперии:

- снижение концентрации иммуноглобулинов классов G, M, A;
- угнетение интерферонпродуцирующей способности лейкоцитов (снижение уровня  $\alpha$ - и  $\gamma$ -интерферона).

При смешанной вирусно-бактериальной инфекции иммунный статус пациенток отличается низким содержанием суммарной популяции Т-лимфоцитов (CD3<sup>+</sup>), снижением количества Т-хелперов (CD4<sup>+</sup>) и Т-супрессоров (CD8<sup>+</sup>), а также низким уровнем продукции интерферонов лимфоцитами *in vitro*.

Определенную роль в патогенезе ПЭ играет система гемостаза. При начальных проявлениях ПЭ отмечается умеренная активация тромбоцитарного и прокоагулянтного звеньев гемостаза. При тяжелых формах происходит интенсификация этих изменений:

- резко выраженная хронометрическая и структурная гиперкоагуляция с укорочением показателей « $r + k$ »;
- возрастание индекса тромбодинамического потенциала;
- гиперфибриногенемия;
- укорочение АЧТВ;
- укорочение времени рекальцификации;
- снижение содержания антитромбина III;
- повышенная функциональная активность тромбоцитов.

На возникновение ПЭ определенное влияние оказывают изменения гормонального баланса, начинающиеся во время беременности и сохраняющиеся в послеродовом периоде. У женщин, относящихся к группе повышенного риска по развитию ПЭ, в первые сутки после родов отмечается высокий уровень содержания эстрадиола и прогестерона и нарушается соотношение их концентраций по сравнению со здоровыми родильницами.

У родильниц с эндометритом после абдоминального родоразрешения имеет место снижение функции системы «АКТГ — глюкокортикоиды». Недостаточность глюко-

кортикоидной функции, в частности, является предпосылкой для генерализации инфекции. Одновременно отмечаются нарушения со стороны симпатикоадреналовой системы и изменения системы гистамин — гистаминаза с повышением выработки гистамина. При этом развиваются нарушения гемодинамики и микроциркуляции, водно-электролитного баланса и гормонального гомеостаза. Имеют место признаки гиповолемии, гипопроteinемии и гипокалиемии. Возникающие метаболические нарушения могут стать причиной клинического синдрома, сопровождающегося парезом кишечника и интоксикацией. Гипокалиемия способствует развитию нарушений микро- и макроциркуляции в органах желудочно-кишечного тракта. При выраженном парезе кишечника нарушение микроциркуляции является причиной изменений не только всасывающей способности его стенки, но и барьерной функции кишечника с проникновением микробной флоры в брюшную полость, что способствует развитию перитонита.

Высокое содержание гормонов и нарушение их баланса влияет на интенсивность иммунологических реакций и, воздействуя на нервные окончания, по-видимому, вызывает нарушение сократительной способности матки. В послеродовом периоде у женщины наряду с резким падением уровня стероидных гормонов снижается функциональная активность щитовидной железы и коры надпочечников, что свидетельствует о понижении активности адаптационно-метаболических процессов и снижении резистентности организма.

Таким образом, развитие послеродового эндометрита происходит путем восходящего инфицирования резидентной флорой влагалища, канала шейки матки, реже гематогенно и лимфогенно в условиях реализации факторов риска. Наблюдается прямая зависимость между степенью микробной обсемененности измененными видами микроорганизмов-ассоциантов с присоединением вирулентной микрофлоры и тяжестью клинического течения заболевания.

## КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

В современных условиях за счет широкого использования антибактериальной терапии течение ПЭ характеризуется рядом особенностей (патоморфоз заболевания):

- трансформация клинической симптоматики в сторону стертых и abortивных форм;
- существенно уменьшилась выраженность общих признаков инфекции, однако местная симптоматика сохранилась;
- реже переходит в генерализованные формы;
- поздняя манифестация симптомов;
- увеличение длительности сроков лечения;
- эндометрит, параметрит, метротромбофлебит — клинически чаще протекают по типу субинволюции матки;
- частый переход послеродовых осложнений в хронические рецидивирующие формы;
- практически полностью ликвидированы послеродовые параметриты, аднекситы, перитониты после родов через естественные родовые пути.

В настоящее время ПЭ чаще всего протекает в легкой форме и заканчивается выздоровлением. Однако приблизительно в  $\frac{1}{4}$  наблюдений отмечается тяжелое течение данного осложнения, сопровождающееся гнойно-резорбтивной лихорадкой, и существует реальная угроза генерализации инфекции.

Раннее начало эндометрита свидетельствует, что роды произошли на фоне интраамниальной инфекции (хориоамнионит). Поздняя манифестация связана с антибиотикопрофилактикой и наличием хламидийной инфекции.

Клинической картине ярких симптомов воспалительного процесса в матке нередко предшествует латентный период, когда в течение 2—3 дней отмечаются субфебрилитет, субинволюция матки, обильные кровянистые выделения из половых путей или их отсутствие и др.

Классическая форма ПЭ (21 %) — впервые подробно описана Л. И. Бубличенко — наблюдалась у большинства больных до открытия антибиотиков. Одновременно все шесть классических признаков ПЭ (отмечены \*) из-за лекарственного патоморфоза заболевания в настоящее время встречаются редко:

- 65 %\* — лохии из кровянистых переходят в мутные, гнойные с ихорозным запахом;
- 60 %\* — подъем температуры  $\geq 38,0$  °С;
- 51 % — повышение палочкоядерных нейтрофилов  $\geq 10$  %;
- 50 %\* — субинволюция матки;
- 50 %\* — болезненность и пастозность матки при пальпации;
- 44 % — боли в нижних отделах живота;
- 32 %\* — тахикардия (пульс не соответствует температуре);
- 20 %\* — лейкоцитоз  $\geq 12 \cdot 10^9$ /л.

Классические проявления послеродового эндометрита, как правило, развиваются на 3—4-е сутки и характеризуются повышением температуры тела до 37,8—39,6 °С, нередко с ознобом, слабостью, недомоганием, болезненными ощущениями внизу живота. Наблюдаются бледность кожных покровов, тахикардия, явления интоксикации. При влагалищном исследовании отмечаются замедленные процессы формирования шейки и инволюции матки, ее болезненность, характер лохий — от обильных кровянистых до мутно-гнойных. В периферической крови — умеренный лейкоцитоз, повышение СОЭ, палочкоядерный нейтрофильный сдвиг.

Для легкой формы послеродового эндометрита характерны относительно позднее начало (на 5—12-е сутки послеродового периода, т. е. часто женщины уже находятся дома), повышение температуры тела до 37,5—38 °С (часто субфебрильная). Изредка наблюдается озноб при первом повышении температуры. Пульс учащается до 80—100 уд./мин, и его увеличение соответствует подъему температуры, т. е. на 1 °С частота пульса увеличивается на 10—12 уд./мин. Артериальное давление в пределах нормы.

Признаков общей интоксикации, как правило, не наблюдают. Самочувствие больных существенно не меняется, сон и аппетит остаются хорошими, нет головной боли, но нередко отмечается потливость, особенно ночью. Матка несколько увеличена в размерах (не соответствует дню послеродового периода), чувствительная при пальпации, лохии длительное время остаются кровяными или мутноватыми.

Со стороны картины крови отмечается повышение СОЭ (до 25—30 мм/ч), лейкоцитоз до  $12 \cdot 10^9$ /л, незначительный нейтрофильный сдвиг лейкоцитарной формулы крови.

Оценка степени тяжести состояния больной и эффективности комплексного лечения основывается на результатах динамического наблюдения в течение ближайших 24 ч. При этом контролируют показатели гемодинамики, дыхания, мочевыделения, состояние матки, характер лохий, данные лабораторных исследований.

Под влиянием терапии состояние больной улучшается, температура тела в течение 2—3 дней нормализуется, болезненность матки через 1—2 дня при пальпации исчезает, характер лохий также нормализуется. Средняя продолжительность заболевания составляет 6—7 дней.

У 43 % рожениц наблюдается стертое течение ПЭ, которое характеризуется незначительным подъемом температуры, относительно удовлетворительным состоянием

ем, отсутствием ознобов, болезненности матки, изменений в крови. Клинические проявления при этой форме ПЭ не отражают полноту патоморфологических изменений в матке. Потенциально опасна в плане генерализации инфекции (за счет поздней диагностики и/или неадекватной терапии).

Особенность стертой формы ПЭ — диссоциация между клиническими, морфологическими и гематологическими данными:

- клиническая симптоматика не отражает тяжести заболевания, и улучшение состояния больных не означает прекращения воспалительного процесса, который может вспыхнуть с новой силой после окончания лечения;
- несоответствие между клиникой и морфологическими изменениями в матке (грубые альтеративные изменения — образование гноя, некроз и т. д.);
- несоответствие между клиникой и данными гематологического исследования.

Стертая форма эндометрита может иметь место как после самопроизвольных, так и после оперативных родов. Заболевание часто начинается на 3—4-е сутки. У отдельных больных ПЭ может начать проявляться как на 1-е сутки, так и на 5—7-е сутки после родов. Ведущими клиническими симптомами при этой форме ПЭ являются: субинволюция матки — главный признак (сохраняется довольно продолжительное время), замедление процессов формирования шейки матки и патологический характер лохий — от обильных кровянистых до мутно-гнойных.

У большинства больных лохии в начале бурые, переходят в сукровичные и в ряде наблюдений — в гнойные со специфическим ихорозным запахом. Температура тела вначале не превышает 38 °С, а озноб наблюдается редко. В крови имеет место лейкоцитоз до  $10\text{--}14 \cdot 10^9/\text{л}$  и увеличение СОЭ до 16—45 мм/ч. Более чем в половине наблюдений отсутствует нейтрофильный сдвиг, а у остальных он слабо выражен. Болезненность матки сохраняется в течение 3—8 сут, а иногда продолжается до 14—16-го дня заболевания.

Характерны сопутствующие осложнения (расхождение швов, образование пуэрперальной язвы, мастит, пиелонефрит, симфизит, тромбофлебит и др.).

На фоне лечения температура нормализуется в течение 5—10 сут. Однако у некоторых больных субфебрильная температура может сохраняться до 12—16 сут. Инволюция матки замедлена. Нормализация картины крови чаще всего наступает на 6—15-е сутки болезни.

Нередко после нормализации температуры и улучшения картины крови заболевание рецидивирует с теми же клиническими проявлениями, что и вначале, и продолжается от 2 до 8 дней.

Высокая частота стертых форм эндометрита обусловлена разными причинами, среди которых большое значение имеют современные изменения характера возбудителя (превалирование условно-патогенной флоры) и нерациональное, необоснованно широкое применение антибиотиков. В связи с высокой частотой стертых форм эндометрита, представляющих наибольшие трудности в диагностике, большое значение для выявления этой патологии имеют дополнительные лабораторно-инструментальные методы.

Различают abortивную форму ПЭ, которая проявляется на 2—4-е сутки. Отличительная черта этой формы ПЭ — то, что с началом интенсивного лечения все симптомы заболевания полностью исчезают.

Тяжелая форма эндометрита (36 %) начинается, как правило, более рано, на 2—4-е сутки после родов. При этом почти в  $1/4$  наблюдений это осложнение развивается на фоне хориоамнионита, после осложненных родов или оперативного родоразрешения. При динамическом наблюдении у больных с тяжелой формой ПЭ улучшения за сутки

не происходит, и в ряде наблюдений даже имеет место отрицательная динамика процесса. У больных отмечаются признаки выраженной общей интоксикации: повышение температуры тела  $\geq 39^\circ\text{C}$ , тахикардия  $> 110$  уд./мин, слабость, озноб, нарушение сна, аппетита, головная боль, потливость, сухость во рту, парез кишечника, снижение диуреза, болезненность внизу живота, часто отмечается анемия и артериальная гипотония. Лохии становятся гнойными, с ихорозным запахом. Матка увеличена в размерах, тонус ее снижен, выраженно болезненна при пальпации. Количество лейкоцитов повышается до  $20\text{--}30 \cdot 10^9/\text{л}$ , в ряде случаев отмечается лейкопения. СОЭ увеличивается от 15 до 50 мм/ч. У всех больных имеет место нейтрофильный сдвиг, нередко определяются метамиелоциты. Имеются выраженные изменения биохимических показателей крови (дис- и гипопропротеинемия и др.) и коагулограммы (резко выраженная хронометрическая и структурная гиперкоагуляция).

Тяжесть заболевания, как правило, коррелирует со степенью обсемененности полости матки микробной флорой и составом микробных ассоциаций, а также находится в прямой зависимости от площади и глубины поражения стенок матки.

После начала лечения температура тела обычно нормализуется в течение 2—4 сут. Исчезновение болезненности при пальпации и нормализация характера лохий происходит к 5—7-м суткам лечения. Картина крови улучшается к 6—9-м суткам.

Послеродовый эндометрит у родильниц со смешанной вирусно-бактериальной инфекцией протекает в форме тяжелого эндометрита с высокой температурой с первых суток пuerперия с быстрым переходом в длительную вялотекущую форму и существенно отличается от манифестной формы ПЭ. Процесс снижения и нормализации температуры, других симптомов эндометрита занимает больший период времени, чем у родильниц с типичным течением заболевания. При стандартном комплексном лечении данного контингента родильниц ПЭ носит затяжной характер, трудно поддается терапии. Средняя продолжительность заболевания составляет 12—14 дней. При включении в комплексную терапию противовирусных препаратов длительность заболевания значительно сокращается (Касабулатов Н. М., 2006).

Эндометрит после кесарева сечения чаще всего протекает в среднетяжелой и тяжелой формах в связи с тем, что происходит первичное инфицирование всей толщи области восстановленного разреза на матке и быстрое распространение воспалительного процесса за пределы слизистой оболочки с последующим развитием параметрита, панметрита и метротромбофлебита. В условиях воспаления нарушаются репаративные процессы в рассеченной стенке матки, шовный материал в ряде случаев также способствует развитию несостоятельности шва и генерализации инфекции, развитию перитонита (рис. 4.10—4.14). Кроме того, снижена и сократительная активность матки, что затрудняет отток лохий.

Клиническая картина эндометрита после кесарева сечения может отличаться значительной вариабельностью. В связи с широким внедрением в акушерскую практику значительного арсенала профилактических средств в последнее время отмечается увеличение частоты стертых и abortивных форм послеоперационного эндометрита, клинические проявления которых не всегда отражают всю полноту патоморфологических изменений.

Заболевание нередко начинается на 1—2-е сутки после операции, а в ряде случаев — на 4—5-е сутки. Для всех случаев послеоперационного эндометрита характерны в той или иной степени выраженные явления интоксикации. Как правило, больных беспокоят головная боль, слабость, нарушения сна, аппетита, сухость во рту, боль в нижних отделах живота. При средней и легкой формах эндометрита температура тела повышается до  $37\text{--}38^\circ\text{C}$ , при тяжелой форме — до  $38,1\text{--}39^\circ\text{C}$ . Отмечается тахикардия, частота сердечных сокращений более 110 уд./мин. Часто у больных бывают ознобы.

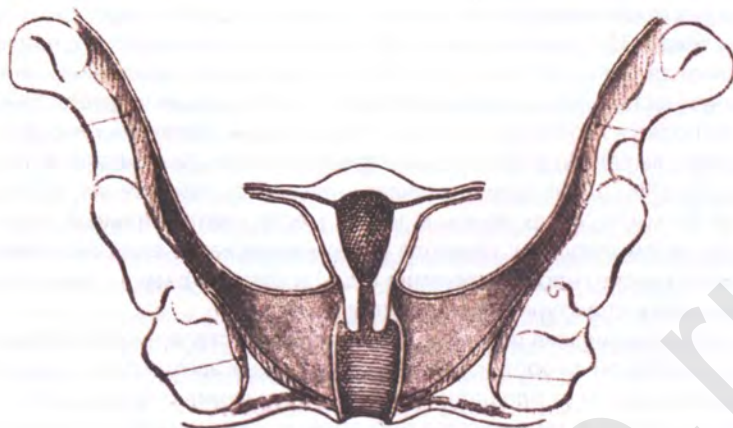


Рис. 4.10. Схематичное изображение параметрия (из Greenhill J. P. Obstetrics. Philadelphia, 1956)



Рис. 4.11. Схема расположения экссудата (из Куянк Н. Lehrbuch der Geburtshilfe, 1971):  
а — при параметрите; б — при пельвиоперитоните

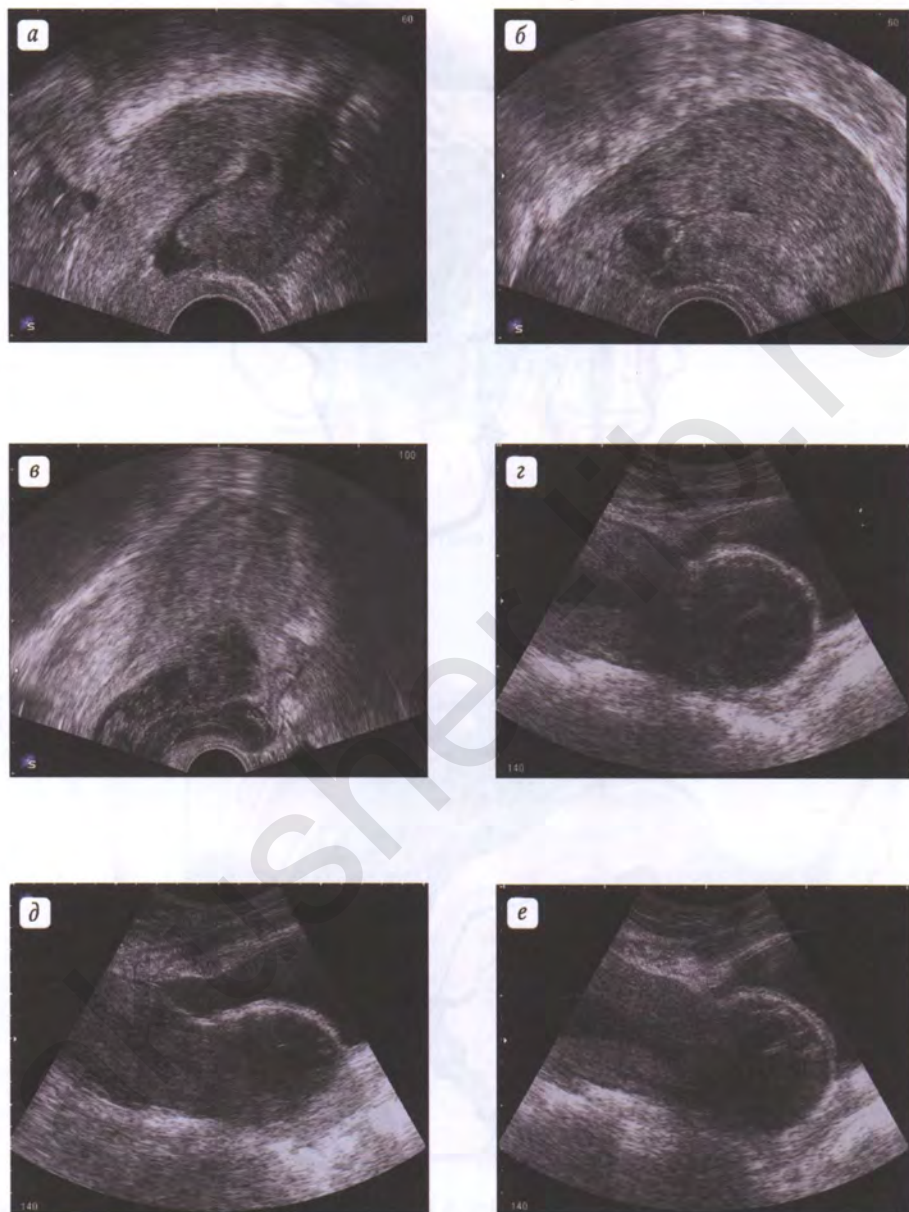


а



б

Рис. 4.12. Параметрит (а) и пельвиоперитонит (б) (из Jaschke, Rud Th. V., Pankow O. Lehrbücher der Geburtshilfe und Gynäkologie, 1923)



**Рис. 4.13.** Технические погрешности после кесарева сечения (начало):

*a—в* — дефект ткани в области швов на матке в виде ниши (TV-сканирование); *г—е* — значительная гематома в области швов на матке (продольное сканирование, ТА)





**Рис. 4.13.** Технические погрешности после кесарева сечения (окончание):

ж—и — распространение гематомы из области швов на матке в параметрий (поперечное сканирование, ТА)



**Рис. 4.14.** Эхографическая картина перитонита (3-и сутки пуэрперия, продольное ТА-сканирование):

а—в — значительное скопление перитонеального экссудата над дном матки

Из местных признаков заболевания отмечается увеличение размеров матки, не соответствующее срокам послеоперационного периода, болезненность ее, наличие мутных, со зловонным запахом обильных или умеренных выделений из матки, которые могут приобретать цвет «мясных помоев», в ряде случаев возникает задержка лохий в полости матки (лохиометра), очень редко имеются остатки плацентарной ткани. При бимануальном исследовании отмечаются инфильтрация и болезненность в области операционного шва.

Послеоперационный эндометрит может осложняться парезом кишечника, особенно у больных, перенесших во время операции большую кровопотерю, которая не была адекватно восполнена.

Эндометриты, обусловленные анаэробными возбудителями, имеют ряд особенностей: быстрое прогрессирование, наличие характерного гнилостного запаха лохий, их обилие, грязно-серый цвет с жировыми включениями, иногда с пузырьками газа и обрывками некротических тканей (Кира Е. Ф. [и др.], 1984 и др.).

В ряде наблюдений отмечается отек послеоперационного шва, что способствует задержке кровяных сгустков и остатков оболочек в полости матки и создает условия для длительной резорбции бактериальных и тканевых токсинов. При этом локальные признаки воспаления могут быть не выражены. Такая ситуация, особенно при неадекватной терапии, таит в себе опасность развития рецидивов, в сочетании с другими осложнениями (аднексит, параметрит, расхождение послеоперационного шва, развитие перитонита).

Изменения со стороны сердечно-сосудистой системы, легких, желудочно-кишечного тракта: несоответствующая температура, тахикардия, снижение АД, тахипноэ, тошнота, рвота, диарея, увеличение печени, селезенки возникают в случае генерализации процесса в виде сепсиса или инфекционно-токсического шока.

## ДИАГНОСТИКА

Диагноз послеродового эндометрита следует устанавливать на основании клинической картины заболевания, данных лабораторных, инструментальных и других методов исследования.

Число методов диагностики растет, но в клиниках как у нас в стране, так и за рубежом критериями диагностики ПЭ остаются гипертермия, данные влагалищного исследования (болезненность и пастозность матки, гноевидные лохии), общий анализ крови, т. е. то, что применялось еще в XIX в.

**Клинические критерии.** Общеклиническое исследование (со вторых суток после родов):

- неоднократный подъем температуры  $\geq 37,5$  °С;
- тахикардия;
- боль в животе/малом тазу;
- субинволюция матки;
- болезненность и пастозность матки при бимануальном исследовании;
- гноевидные лохии с ихорозным запахом;
- развитие раневой инфекции.

### **Лабораторные методы диагностики**

Наиболее характерные изменения показателей периферической крови при ПЭ:

- количество лейкоцитов  $\geq 12 \cdot 10^{12}/л$ ;
- токсическая зернистость лейкоцитов;

- нейтрофильный сдвиг лейкограммы влево (палочкоядерные нейтрофилы  $\geq 10\%$ );
- лимфоцитопения;
- ускорение СОЭ в пределах 30—65 мм/ч;
- гипохромная анемия.

Следует иметь в виду, что во время родов и в ближайшее время после них в норме может наблюдаться лейкоцитоз, однако в отсутствие инфекции лейкоцитарная формула должна быть нормальной.

В целях ранней диагностики эндометрита обосновано изучение состояния системы гемостаза, которое характеризуется одновременной активацией как тромбоцитарного, так и прокоагулянтного ее звеньев, однако образования выраженных тромбоцитарно-фибриновых сгустков в микроциркуляторном русле не отмечается.

Исследования В. И. Добровольского [и др.] (1986) свидетельствуют о развитии тромбофилического состояния, т. е. повышенной готовности организма к возникновению ДВС-синдрома, для которого характерно повышение содержания фибриногена свыше 5,0 г/л и снижение фибринолитической активности крови ниже 10 %.

Определение острофазных белков является весьма информативным методом, учитывая значительную иммунологическую перестройку во время родов и в послеродовом периоде, а также роль микробного фактора. У родильниц с ПЭ выявлено значительное повышение уровня белков острой фазы: увеличение концентрации С-реактивного белка, прокальцитонина,  $\alpha_1$ -антитрипсина,  $\alpha_2$ -макроглобулина, серомукоида и др. Также увеличивается содержание пептидов средней массы, отражающих степень эндогенной интоксикации организма при ПЭ.

Ряд исследователей рекомендуют проводить определение общей иммунологической реактивности некоторых цитохимических показателей лейкоцитов крови (возрастание уровня щелочной фосфатазы, увеличение показателя НСТ-теста). Простым и информативным методом является определение иммунореактивности организма на основании увеличения числа (более 100) микробных колоний в посевах-отпечатках из области проекции дна матки или надлобковой области.

Для подтверждения диагноза и коррекции этиотропной терапии может быть проведено бактериологическое исследование метрoаспирата, однако оно обычно не является необходимым для постановки диагноза или начала терапии. Бактериологическое исследование влагилицных мазков или проб, полученных из цервикального канала, менее информативно, так как после родов в этих отделах половых путей всегда наблюдаются существенные сдвиги в составе микрофлоры. Более того, для повышения достоверности результатов микробиологического исследования следует стремиться к максимальному снижению возможности контаминации получаемого материала флорой цервикального канала. С этой целью используется специальная двух- или трехканальная техника.

Бактериологическое исследование лохий включает выделение и идентификацию микроорганизмов, определение их чувствительности к антибиотикам, определение степени микробной колонизации.

Материал для микробиологического исследования следует брать до начала специфической антимикробной терапии. Полимикробный характер современного течения эндометрита с вовлечением широкого спектра облигатных анаэробов диктует необходимость строгого соблюдения анаэробной техники бактериологического исследования. Сложность изучения этиологической структуры ПЭ усугубляется тем, что условно-патогенные микроорганизмы составляют часть нормальной микрофлоры. Полость матки даже при неосложненном течении послеродового периода не стерильна, и сам

факт выделения тех или иных микроорганизмов еще не свидетельствует об их этиологической роли в развитии воспалительного процесса. Также бактериологическое исследование дает информацию только об одном компоненте воспалительного процесса и не отражает реакцию макроорганизма на инфекцию.

Одним из методов дифференциации возбудителей заболевания от микробов-контаминантов считается количественное определение микробной обсемененности полости матки. Достоверным признаком развившегося ПЭ является выделение этиологически значимых микроорганизмов в количестве  $\geq 10^4$  КОЕ/мл.

Прослеживается прямая зависимость между степенью микробной обсемененности и тяжестью клинического течения процесса. При тяжелом течении эндометрита чаще отмечается высокая степень обсемененности метроаспирата в пределах  $10^5$ — $10^8$  КОЕ/мл.

Целесообразно при осложненном течении эндометрита, отсутствии эффекта от комплексного лечения провести бактериологическое исследование крови, которое в 10—30 % случаев дает положительный результат (Стрижаков А. Н. [и др.], 2004). Если посеvy материала из матки дают рост нескольких микроорганизмов, то из крови более характерно выделение одного-двух ведущих микроорганизмов, что дает возможность уточнить диагноз, степень распространенности инфекционного процесса и провести коррекцию антибактериальной терапии.

Среди дополнительных лабораторных методов обследования больных с подозрением на ПЭ наибольшее значение имеет биохимическое и цитологическое исследование лохий. Возможность их многократного определения позволяет проводить динамическое наблюдение за течением раневого процесса в матке и состоянием больной, при этом можно судить об эффективности лечения, своевременно выполнять коррекцию терапии, менять тактику, решать вопрос о целесообразности хирургического лечения. Использование этих методов в ряде случаев дает возможность выявлять стертые формы эндометрита, осуществлять раннюю диагностику, что, несомненно, позволяет предупреждать развитие тяжелых форм эндометрита, сокращать сроки лечения.

#### *Биохимия метроаспирата:*

- $\text{pH} < 7,2$ ;
- $\text{pCO}_2 > 40$  мм рт. ст.;
- $\text{pO}_2 < 80$  мм рт. ст.

Присоединение инфекции усугубляет имеющийся в норме метаболический ацидоз, и компенсаторные возможности буферных систем исчерпываются ( $\text{pH} < 7,2$ ). К нарастающему дефициту оснований присоединяется тканевая гипоксия ( $\text{pCO}_2 > 40$  мм рт. ст.;  $\text{pO}_2 < 80$  мм рт. ст.). Определение КОС лохий позволяет в более ранние сроки диагностировать ПЭ, поскольку метаболические изменения лохий значительно быстрее предшествуют проявлению клинических симптомов заболевания.

#### *Цитология метроаспирата:*

- в острой стадии абсолютное преобладание нейтрофилов;
- при вялотекущем течении ПЭ — доля нейтрофилов уменьшается за счет увеличения количества лимфоцитов;
- хроническая форма ПЭ — в цитограммах картина продуктивного воспаления;
- при прогрессирующем гнойном ПЭ — клеточный детрит, фибрин, выраженная инфильтрация полиморфноядерными лейкоцитами.

Достоверным признаком развившегося ПЭ является наличие в цитограмме  $> 80$  % дегенеративно измененных нейтрофилов на 2—3-е сутки после родов и  $> 70$  % — с 4-х суток пуэрперия.

**Инструментальные методы диагностики.** Для уточнения диагноза послеродового эндометрита с успехом используют эхографическое исследование, гистероскопию и МРТ.

Эхографическое исследование при ПЭ выявляет:

- нарушения процессов инволюции матки (субинволюция);
- увеличение и расширение полости матки (лохио/гематометра);
- различные по величине и экзогенности включения в полости матки;
- линейные эхопозитивные структуры на стенках матки в виде прерывистого или непрерывного контура, представляющие собой наложение фибрина;
- неоднородность структуры миометрия;
- усиление сосудистого рисунка, появление резко расширенных сосудов, главным образом в области задней стенки матки;
- скопление газа в полости матки.

При наличии ПЭ после кесарева сечения появляются дополнительные эхографические диагностические признаки:

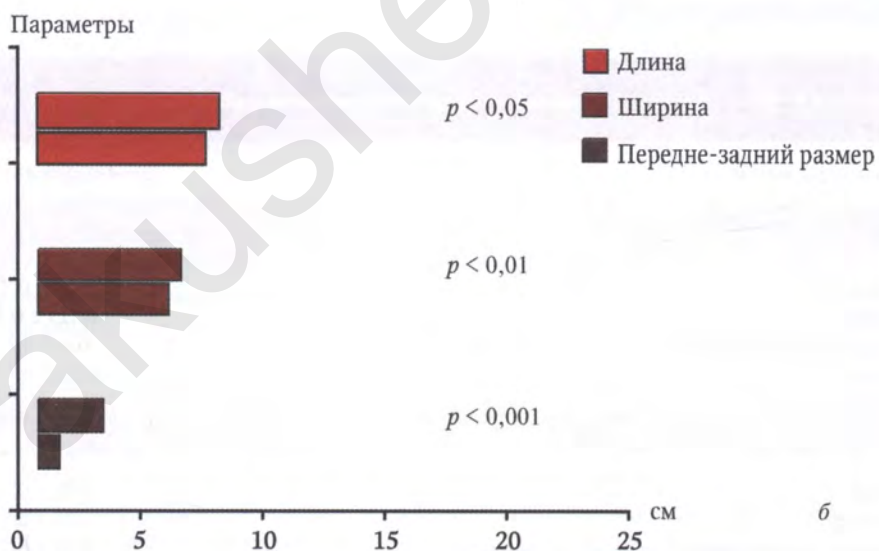
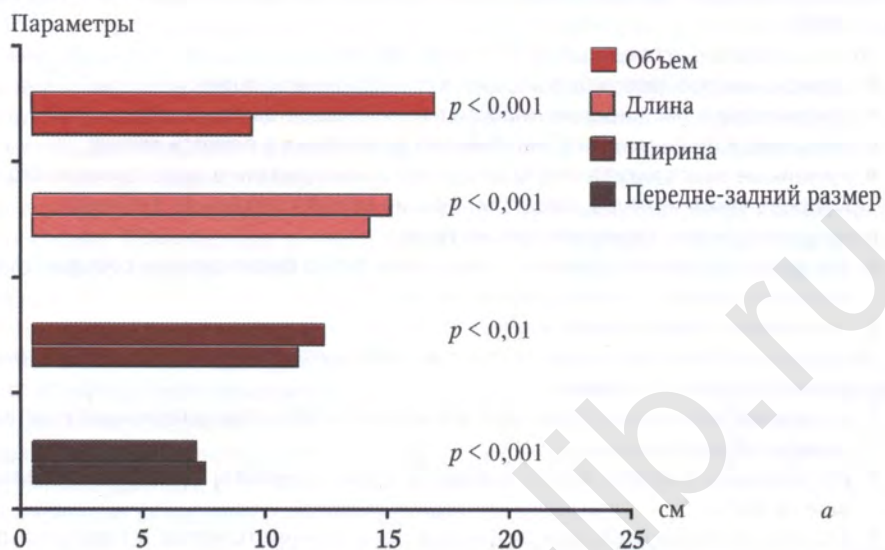
- локальное изменение структуры миометрия в области швов в виде участков пониженной экзогенности;
- деформация полости матки в области рубца («ниша») при несостоятельности шва на матке;
- отсутствие положительной динамики при наличии гематом в проекции послеоперационного шва.

Эхография при ПЭ проведена у 98 пациенток и у части повторно (для контроля после вакуум-аспирации содержимого полости матки). Результаты ультразвукового исследования матки на 3—4-е сутки (т.е. перед переводом в наблюдательное отделение) приведены в табл. 4.8.

Таблица 4.8. Эхографическая характеристика размеров матки у рожениц с ПЭ ( $M \pm m$ )

Параметры матки, см	3—4-е сутки
<i>Тело</i>	
Длина	$14,7 \pm 0,3$
Ширина	$12,11 \pm 0,3$
Передне-задний размер	$6,8 \pm 0,1$
Объем, см <sup>3</sup>	$669,65 \pm 7,2$
<i>Полость</i>	
Длина	$7,45 \pm 0,1$
Ширина	$5,86 \pm 0,1$
Передне-задний размер (в нижнем сегменте)	$2,65 \pm 0,2$

Анализ результатов исследования рожениц исследуемой группы показал, что при ПЭ уменьшение всех параметров матки на 3—4-й день после родов происходит значительно медленнее, чем у рожениц с физиологическим течением послеродового периода (рис. 4.15).



**Рис. 4.15.** Сравнение эхографических параметров матки на 3—4-е сутки послеродового периода у родильниц с физиологическим течением пуэрперия (светлый столбик) и при развитии ПЭ (заштрихованный столбик):

а — тело матки; б — полость матки

Наиболее достоверными параметрами для выявления ПЭ являются объем ее тела и передне-задний размер полости. Так, например, на 3—4-е сутки передне-задний размер полости и объем тела матки при неосложненном течении пуэрперия составил в среднем соответственно  $0,81 \pm 0,03$  см и  $503,08 \pm 5,31$  см<sup>3</sup>, а при развитии ПЭ —  $2,65 \pm 0,21$  см и  $669,65 \pm 7,22$  см<sup>3</sup> ( $p < 0,001$ ).

Обращает на себя внимание отсутствие компенсаторной резистентности передне-заднего размера тела матки при выраженном укорочении длины, наблюдавшейся у родильниц с физиологическим течением послеродового периода. Данный феномен можно объяснить сниженным тонусом миометрия у родильниц с ПЭ, вследствие чего при продольном сканировании тело матки длительное время остается вытянутой эллипсоидной формы. Помимо статистически достоверного ( $p < 0,001$ ) изменения передне-заднего размера тела матки у родильниц с ПЭ, его учет также имеет практическое значение при диагностике гематометры или лохиометры. Остальные линейные показатели размеров матки у пациенток исследуемой группы в целом были менее показательны.

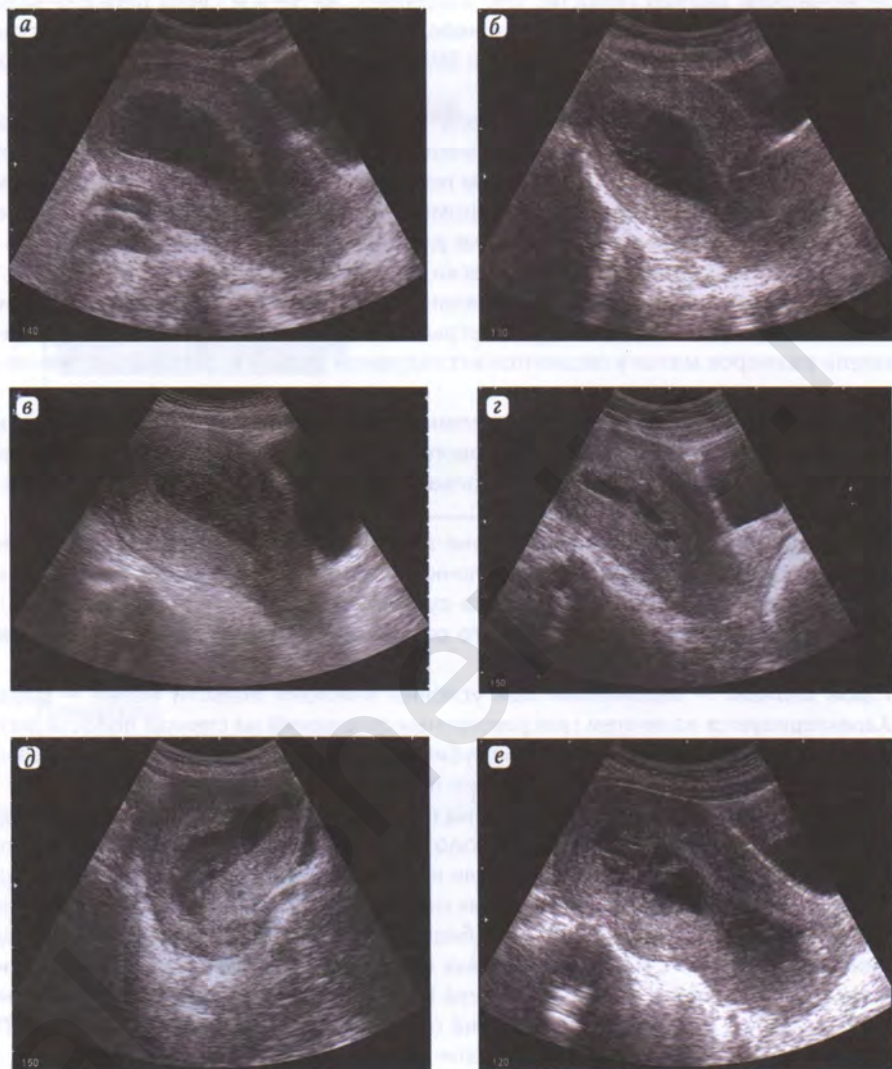
Особый интерес представляет определение характера патологических включений в полости матки. С помощью ультразвукового исследования выделяют два варианта послеродового эндометрита, что имеет большое значение для выбора адекватной лечебной тактики.

Первый вариант — эндометрит на фоне задержки в полости матки некротически измененных остатков децидуальной оболочки, сгустков крови и, реже, плацентарной ткани. Данная форма ПЭ характеризуется субинволюцией матки с первых дней заболевания, увеличением передне-заднего размера тела и полости матки, наличием в ней скоплений неоднородных структур.

Второй вариант — эндометрит при условно «чистой» полости матки — базальный. Характеризуется наличием гиперэхогенных отложений на стенках полости матки, в дальнейшем присоединяются явления субинволюции матки, которая имеет невыраженный характер и развивается постепенно по мере длительности заболевания.

При проведении эхографии у родильниц с физиологическим течением послеродового периода наиболее часто возникало подозрение на наличие в полости матки большого количества децидуальной ткани и/или крупных сгустков крови. Указанные структуры локализовались в основном в нижних отделах полости матки, преимущественно ( $70,4 \pm 4,6$  %) в области перешейка. Подобная картина наблюдалась у подавляющего большинства пациенток с ПЭ. Причем у двух из них ( $2,0 \pm 1,4$  %) задержка выделений развилась на фоне спазма внутреннего зева (выявленного только при бимануальном исследовании) и у 5 ( $5,1 \pm 2,2$  %) — на фоне гиперанте- или ретрофлексии матки. При этом у 9 родильниц ( $9,1 \pm 2,9$  %) уже на этапе УЗИ диагностирована гематометра.

Для ультразвуковой картины гематометры была характерна шарообразная форма матки и значительное расширение ее полости. При большой гематометре в первые дни послеродового периода в равномерно расширенной полости визуализировались включения средней эхоплотности, чередующиеся с участками без эха, что свидетельствовало о присутствии жидкости в полости матки (рис. 4.16). В более отдаленные сроки чаще обнаруживалось локальное расширение нижних отделов полости матки, содержащее разнородные эхоструктуры. На стенках полости выявлялись яркие единичные эхосигналы. В двух случаях ( $2,0 \pm 1,4$  %) они носили характер интенсивных линейных эхопозитивных аномалий, иногда отбрасывающих акустическую тень. При гистероскопии у этих пациенток были обнаружены участки плотного гладкого фибриноидного налета.

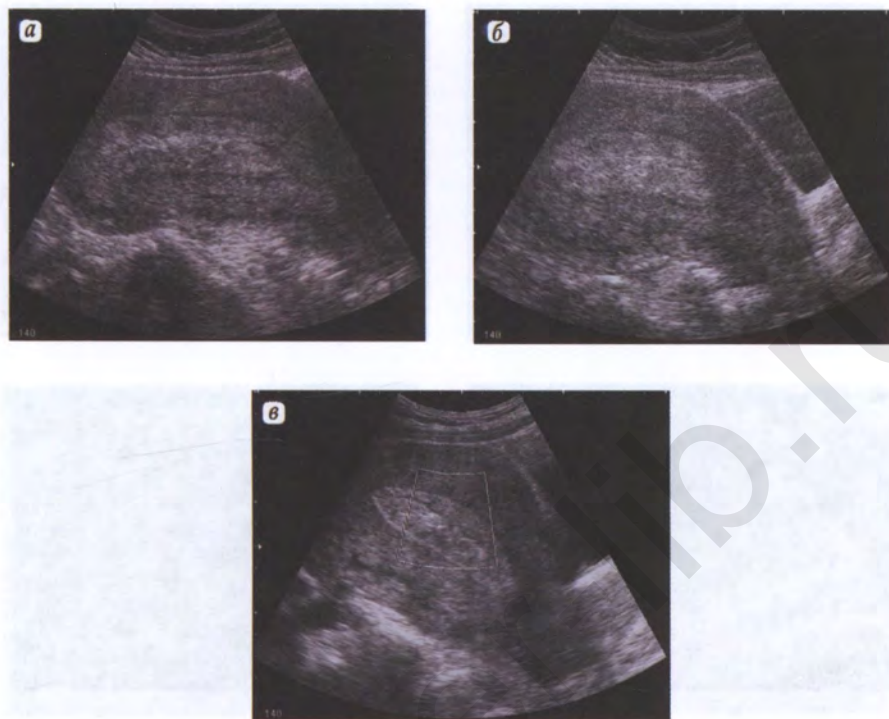


**Рис. 4.16.** Варианты эхографической картины ПЭ на фоне гематометры (3-е сутки пуэрперия, продольное ТА-сканирование):

а—в — задержка крови в полости матки; г—е — плотные пристеночные сгустки

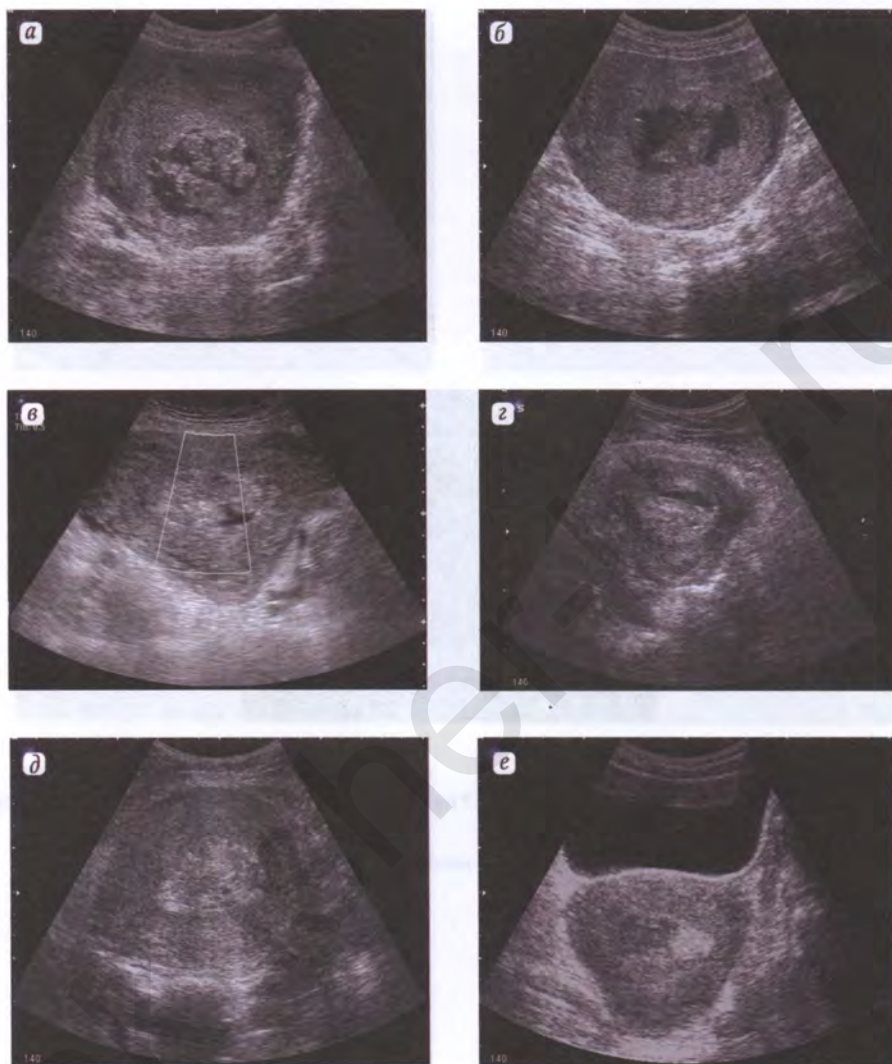
Децидуальная ткань определялась в виде губчатых образований повышенной эхогенности с нечеткими контурами, линейной формы, примыкающих непосредственно к внутренней поверхности матки (рис. 4.17) или свободно лежащих в ее полости; сгустки крови — как четкие эхоположительные образования (рис. 4.18).





**Рис. 4.17.** Варианты эхографической картины ПЭ на фоне лохиометры (3-е сутки пуэрперия, продольное ТА-сканирование):

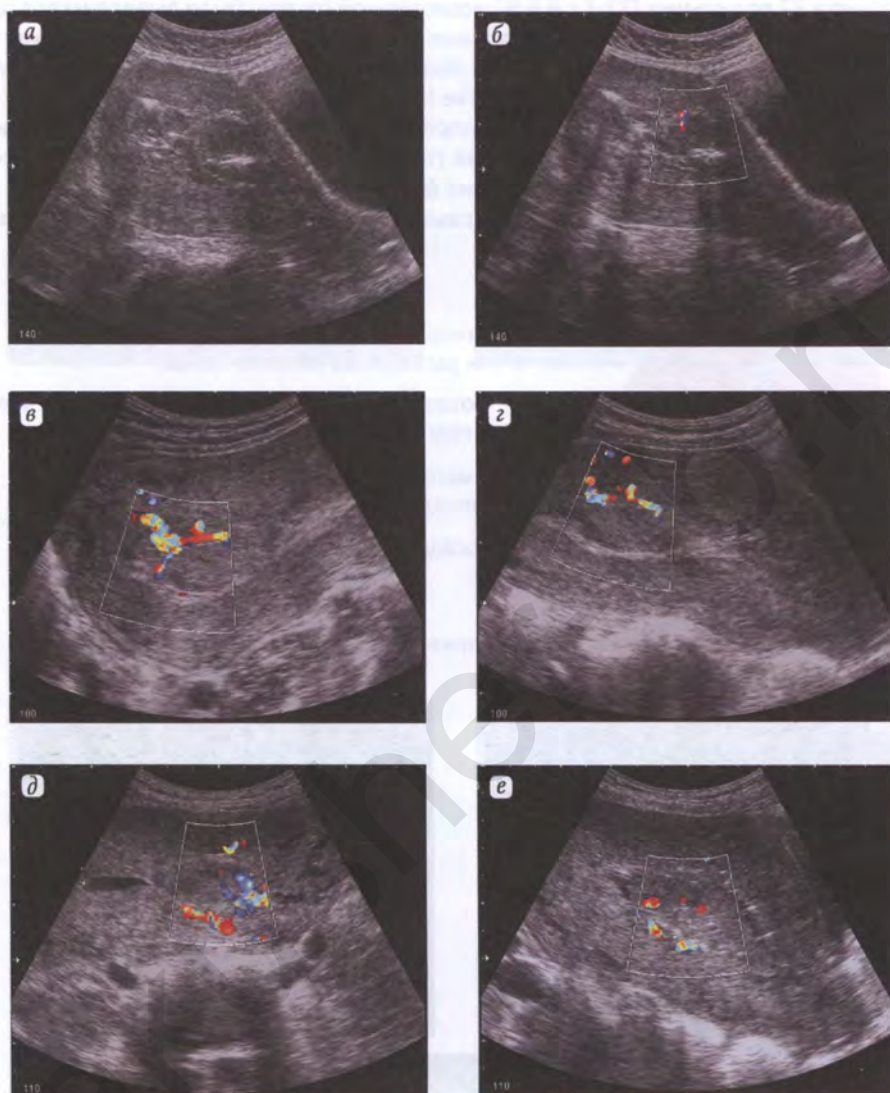
а—в — расширение полости матки за счет большого количества децидуальной ткани



**Рис. 4.18.** Варианты эхографической картины ПЭ на фоне лохиометры (3-е сутки пуэрперия, поперечное ТА-сканирование):

*a—e* — расширение полости матки за счет больших пристеночных сгустков крови и жидкостного содержимого

У 8 из 98 рожениц с ПЭ ( $8,1 \pm 2,7\%$ ) возникло подозрение на наличие в полости матки остатков плацентарной ткани. На эхограммах при этом лоцировалось образование губчатой структуры средней эхогенности округлой или овальной формы с достаточно четкими контурами (рис. 4.19) и, в отличие от лохиометры, было часто окружено «лучистым венцом» — тонкой полоской эхосигналов повышенной плотности. Полость матки при этом значительно расширена.



**Рис. 4.19.** Задержка в полости матки остатков плацентарной ткани и развитие эндометрита (3-и сутки пуэрперия, продольное ТА-сканирование):

*а—б* — плацентарная ткань, эхографически имитирующая лохиометру; *в—е* — ЦДК

В одном наблюдении была выявлена добавочная доля плаценты, она определялась как образование полукруглой формы, занимающее всю полость увеличенной матки. Для уточнения диагноза у этих рожениц использовано ЦДК кровотока в сосудах матки. При ЦДК в прилегающих к обнаруженному образованию слоях миометрия обнаружены отдельные сосуды (7 наблюдений) или скопление нескольких сосудов низкой резистентности (1 наблюдение).

Только у 37 родильниц ( $37,7 \pm 4,8\%$ ) исследуемой группы были выявлены все признаки, свидетельствующие о воспалительных изменениях эндометрия: массивное отложение фибрина на стенках, появление большого количества газа в полости матки и жидкость в позадиматочном пространстве (рис. 4.20).

Фибриноидный налет на эхограммах определялся в виде пристеночных линейных интенсивных гиперэхогенных образований (так называемая «слоистость») толщиной 0,2—0,3 см, гасящих звук. За счет отложения фибрина и некротических процессов в эндометрии стенки полости приобретали повышенную эхогенность и фестончатый вид (рис. 4.21, 4.22).

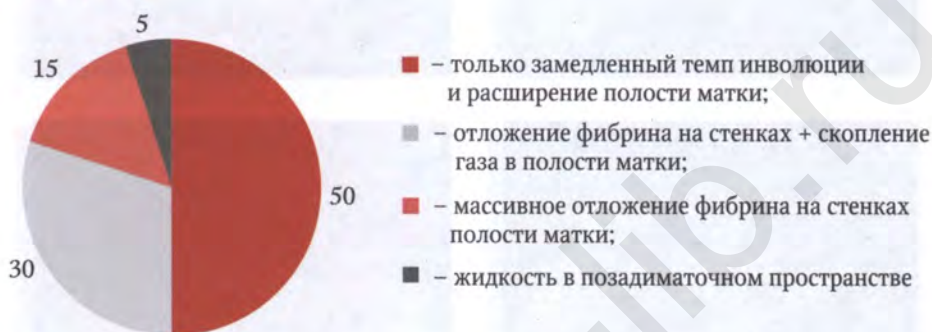


Рис. 4.20. Частота выявления эхографических признаков послеродового эндометрита, %

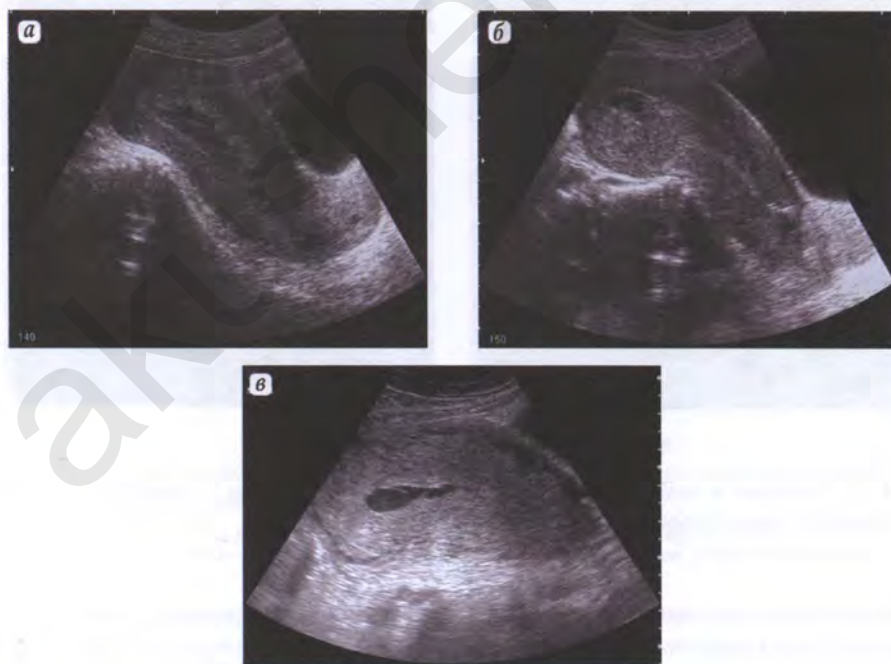
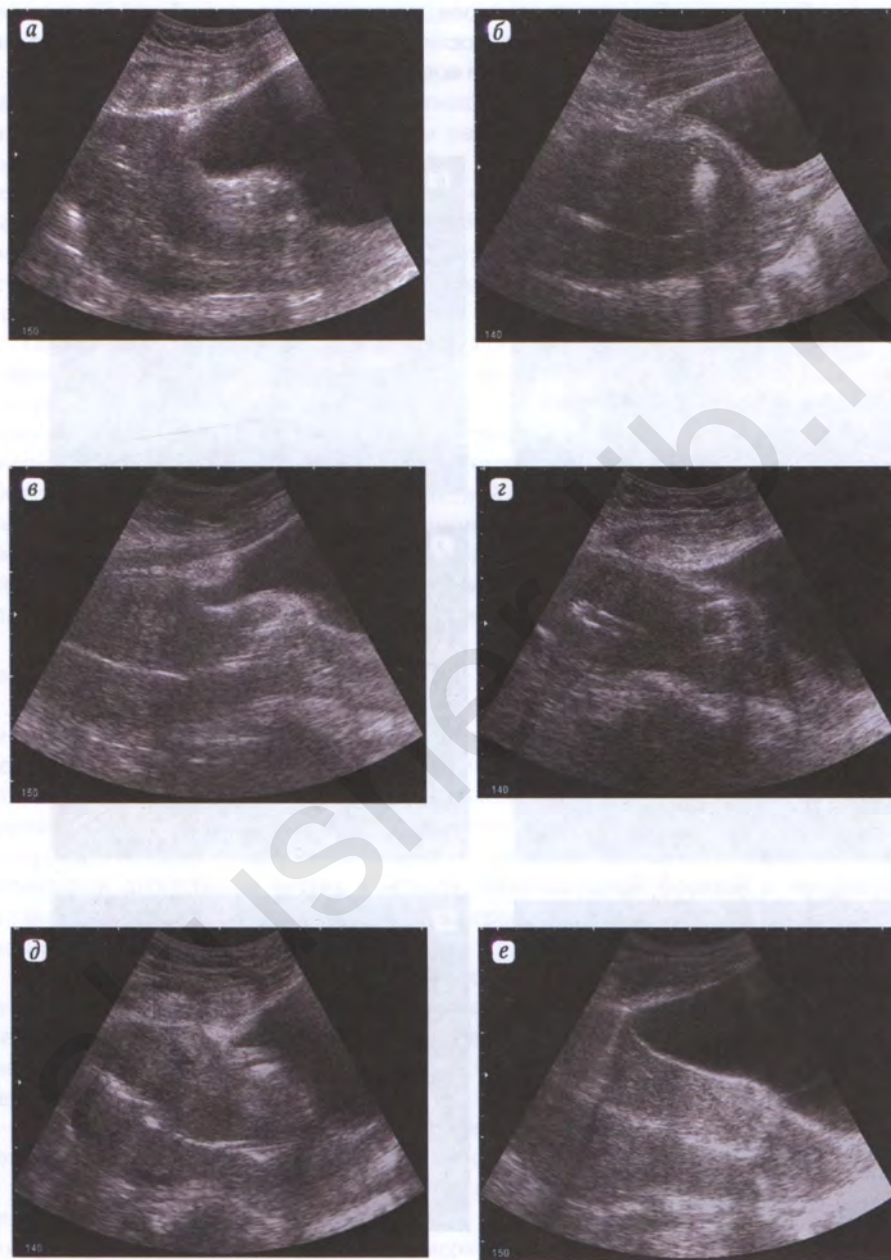


Рис. 4.21. Варианты эхографической картины эндометрита после родов через естественные родовые пути (3-и сутки пуэрперия, продольное ТА-сканирование):

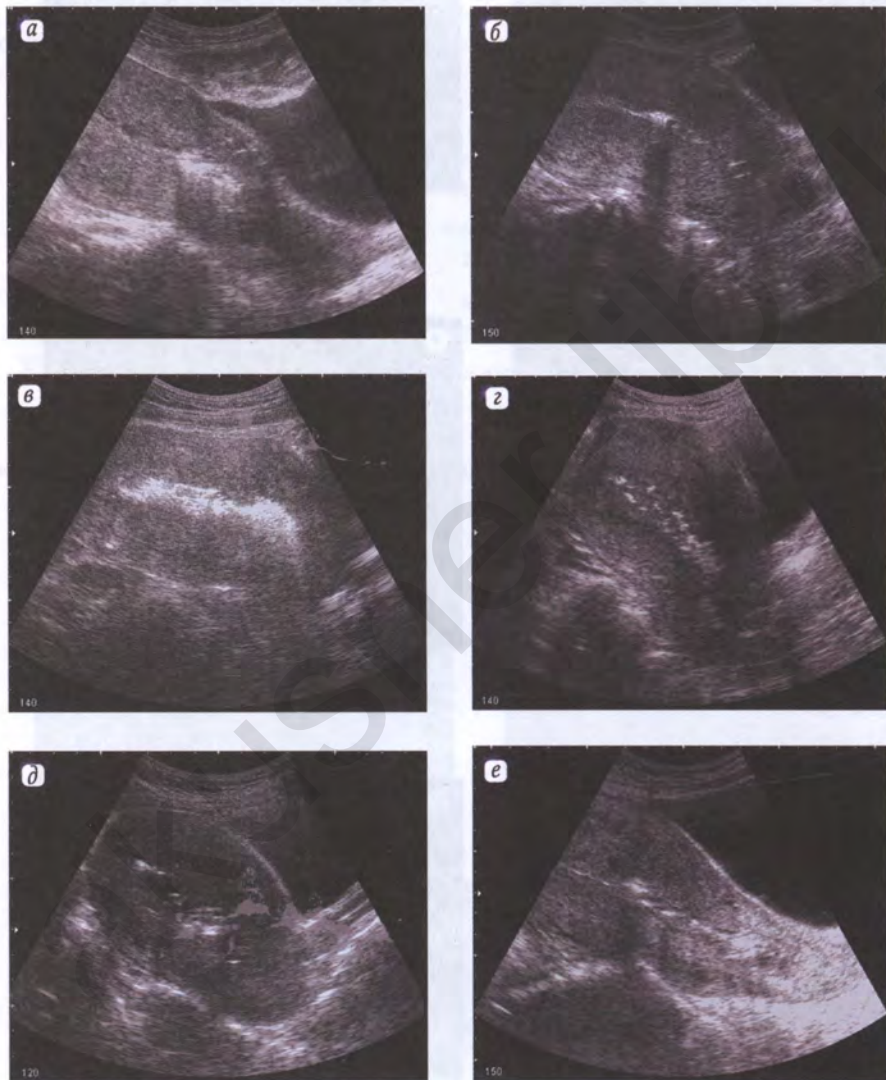
а—в — фибриноидный налет на стенках полости матки



**Рис. 4.22.** Варианты эхографической картины эндометрита после абдоминального родоразрешения (5-е сутки пуэрперия, продольное ТА-сканирование):

*a—e* — фибриноидный налет на стенках полости матки и в области швов с инфильтрацией тканей

Появление значительного количества газа в полости матки выявлялось как гиперэхогенное образование без четких контуров, дающее акустический эффект усиления за счет множества артефактов в виде «хвоста кометы» (рис. 4.23). Наличие газа в полости матки указывает на анаэробный тип возбудителей инфекции.



**Рис. 4.23.** Эхографическая картина скопления газа в полости матки (3-и сутки пуэрперия, продольное ТА-сканирование):

а—е — пузырьки газа на фоне эндометрита

Необходимо подчеркнуть, что фибриноидные наложения на стенках полости матки и газообразование выявлены далеко не у всех пациенток с послеродовым эндометритом, в общей сложности только у  $40,5 \pm 12,6$  %.

В остальных случаях ( $59,5 \pm 8,0$  %) при эхографии в полости матки выявлены аномальные экоструктуры различной плотности, которые были расценены как децидуальная ткань. Они были представлены расположенными пристеночно или свободнолежащими в полости матки губчатыми образованиями повышенной эхогенности без четких контуров. При последующем гистологическом исследовании биоптатов и аспириатов наличие децидуальной ткани было подтверждено у 20 (90,9 %) пациенток (морфологически диагностирован эндометрит на фоне задержки некротизированных остатков децидуальной ткани), а у 2 (9,1 %) обнаружены только «старые» сгустки крови и обрывки амниотической оболочки.

Послеоперационный эндометрит эхографически характеризуется плотным фибринозным налетом на стенках матки, наличием газа в ее полости и в области лигатур. При ультразвуковой оценке состояния шва на матке нередко обнаруживаются гематомы под пузырно-маточной складкой и в толще миометрия (рис. 4.24—4.26). В ряде случаев эхографические признаки вовлечения в воспалительный процесс миометрия сочетаются с проявлением его анатомической несостоятельности, которая выражается в формировании дефекта стенки со стороны полости матки в виде ниши неправильной треугольной формы с выраженным истончением в дистальной его части. Данная эхографическая картина указывает на частичное расхождение шва на матке, которое клинически выявить практически невозможно.

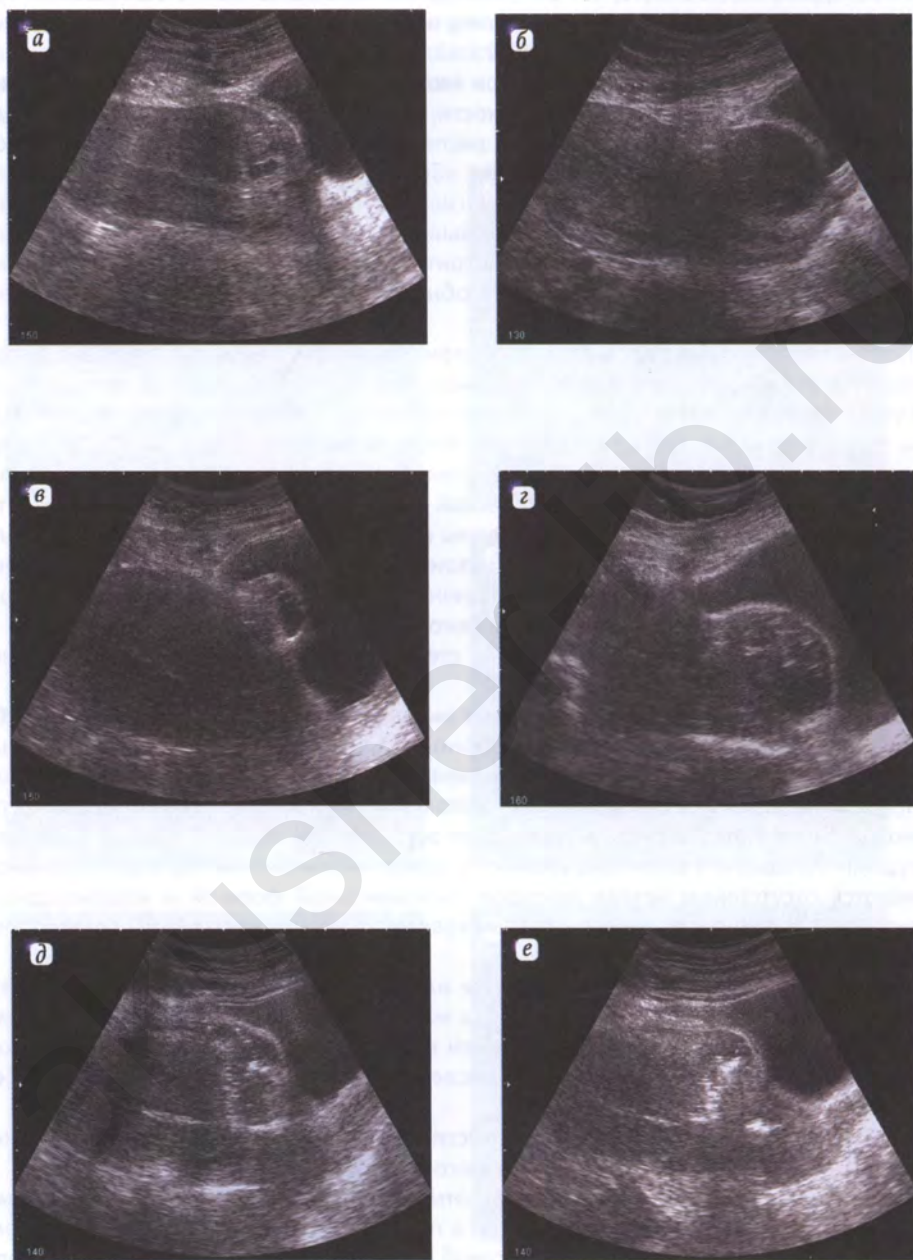
Распространение ниши на  $\frac{2}{3}$  толщины стенки и более свидетельствует о полной несостоятельности шва.

Трансвагинальная эхография позволяет выделить два варианта локализации абсцессов в области шва на матке: под пузырно-маточной складкой в области шва или между швом на матке, задней стенкой мочевого пузыря и большим сальником, подпаянным к указанным образованиям (Стрижаков А. Н. [и др.], 1999). Абсцессы под пузырно-маточной складкой определяются как образования округлой формы, с четкими контурами. Абсцессы, сформировавшиеся с вовлечением смежных с маткой органов, отличаются отсутствием четких контуров, неправильной формой и неоднородным характером содержимого. Иногда при эхографии обнаруживается ход, по которому гнойник дренируется в полость матки.

Кроме несостоятельности шва на матке или нагноения гематомы после кесарева сечения, причиной формирования абсцесса малого таза в послеродовом периоде может являться септический тромбофлебит вен таза или сальпингоофорит. Диагноз подтверждают с помощью ультразвукового исследования, компьютерной или магнитно-резонансной томографии.

Эхографически также возможно диагностировать и ряд технических погрешностей, которые были допущены в ходе оперативного родоразрешения (рис. 4.27—4.30).

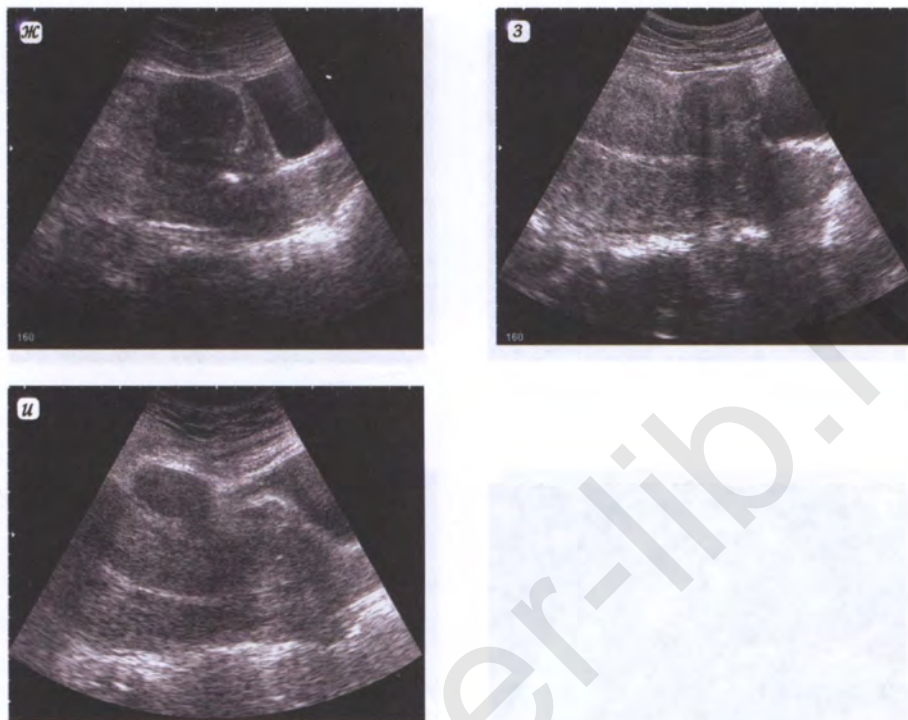
Суммируя вышеизложенное, следует отметить, что эхография является весьма ценным методом оценки состояния матки в послеродовом периоде. Метод технически прост, неинвазивен и позволяет с высокой степенью точности определять размеры матки, а также наличие в ее полости тех или иных патологических включений. В то же время дифференциальная оценка характера патологических включений в полости матки при эхографии в большинстве случаев затруднена и не может считаться достаточно достоверной. По всей видимости, УЗИ не имеет большой диагностической ценности и при определении состояния эндометрия в послеродовом периоде, так как до сих пор не установлены специфических эхографических признаков эндометрита.



**Рис. 4.24.** Эхографические варианты пришивных гематом на матке (5-е сутки пуэргерия, продольное ТА-сканирование) (начало):

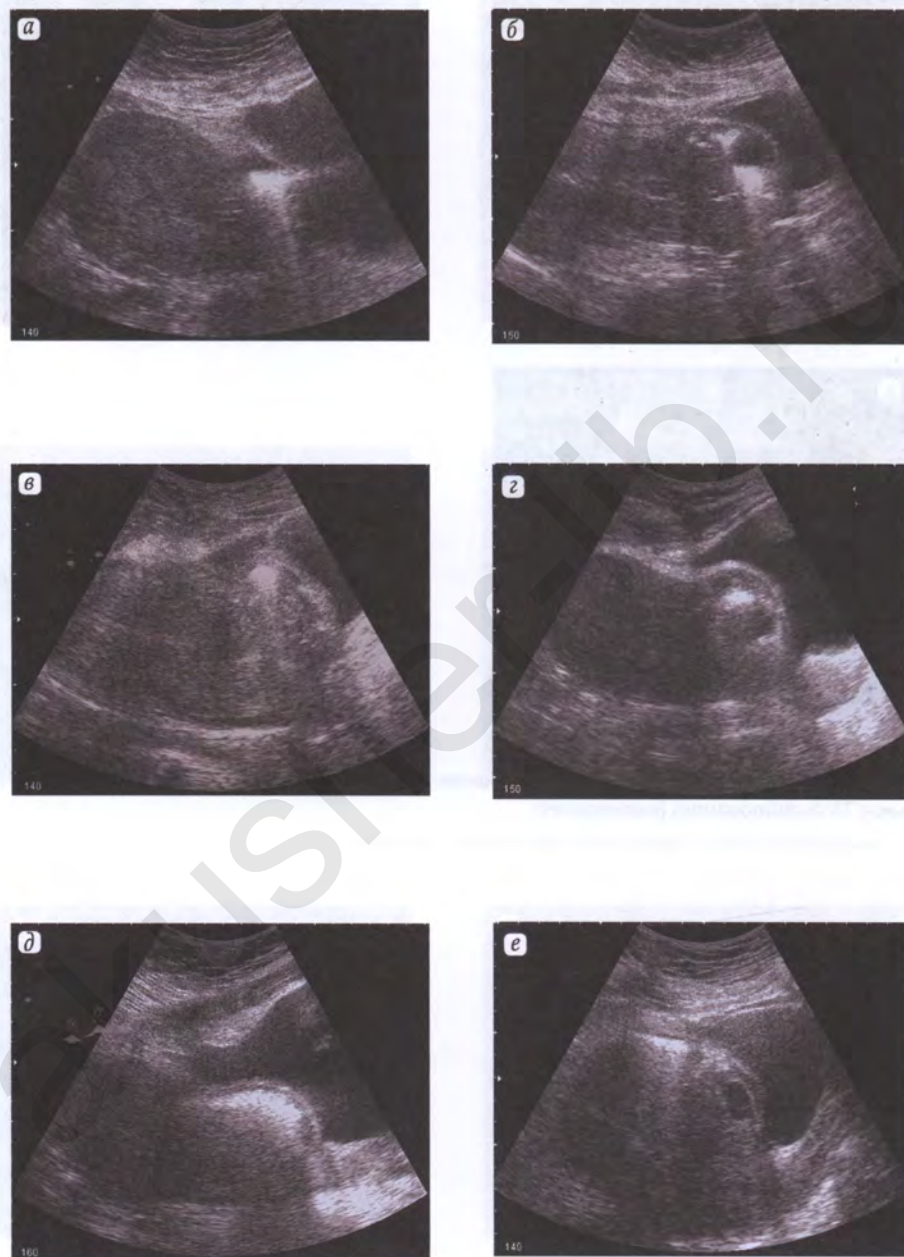
*a* – гематома в толще шва на матке; *б–е* – гематома под пузырно-маточной складкой без распространения на параметрий





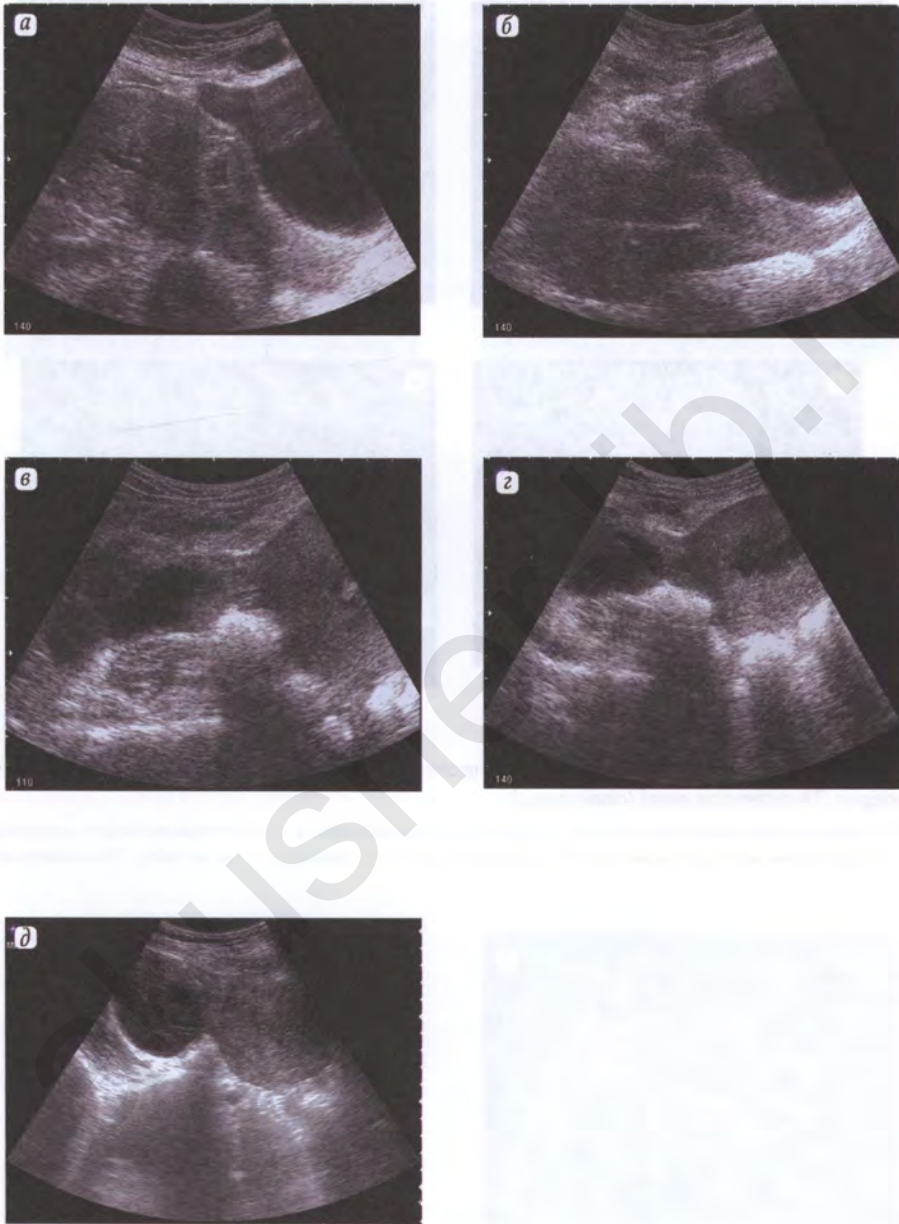
**Рис. 4.24.** Эхографические варианты пришивных гематом на матке (5-е сутки пуэрперия, продольное ТА-сканирование) (окончание):

ж-и — миоматозные узлы, имитирующие пришивные гематомы



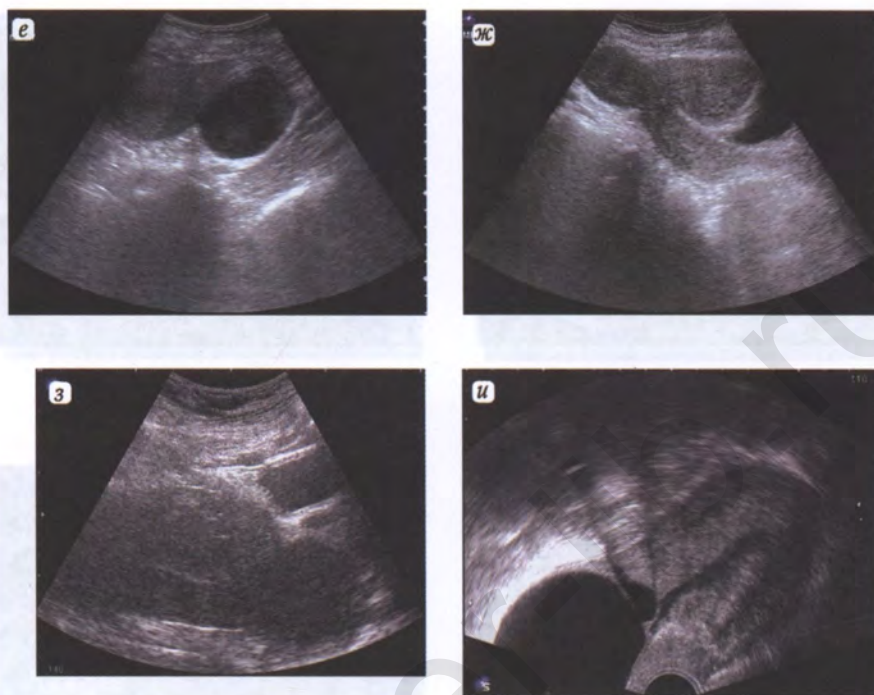
**Рис. 4.25.** Эхографические варианты пришивных гематом на матке с гемостатической губкой (5-е сутки пуэрперия, продольное ТА-сканирование):

*a-e* — фибриновая губка, оставленная под пузырно-маточной складкой с гемостатической целью



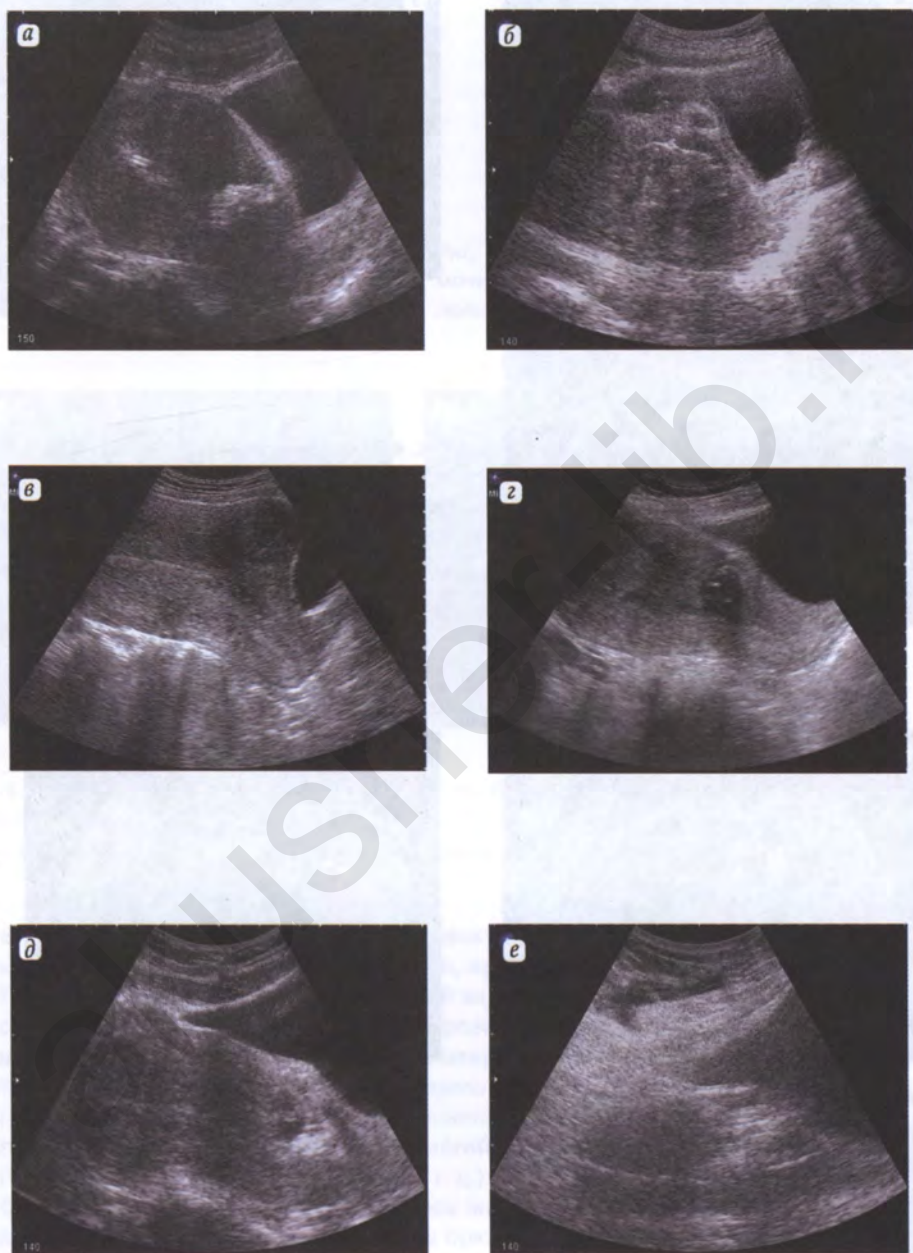
**Рис. 4.26.** Различные локализации гематом после абдоминального родоразрешения (5-е сутки пuerперия, ТА-сканирование) (начало):

*а* — гематома в ретроперитонеальном пространстве, продольное сканирование; *б* — позадипузырная гематома, продольное сканирование; *в–д* — гематома в широкой связке матки, поперечное сканирование

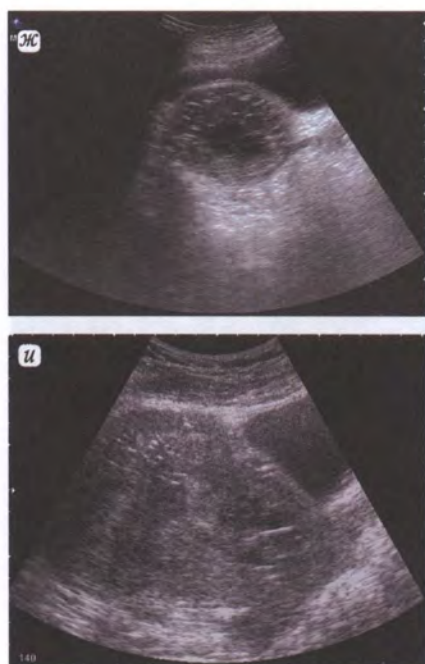


**Рис. 4.26.** Различные локализации гематом после абдоминального родоразрешения (5-е сутки пуэрперия, ТА-сканирование) (окончание):

*е-ж* — гематома в широкой связке матки, продольное сканирование; *з* — гигантская *ov. Naboti* влагалищной части шейки матки, имитирующая гематому, продольное сканирование; *и* — та же киста, ТВ-сканирование



**Рис. 4.27.** Множественные швы на матке в связи с продлением разреза и дополнительным гемостазом (5-е сутки пуэрперия, ТА-сканирование) (начало):  
а-е — поперечный разрез на матке, продольное сканирование



**Рис. 4.27.** Множественные швы на матке в связи с продлением разреза и дополнительным гемостазом (5-е сутки пуэрперия, ТА-сканирование) (окончание):

ж-з — поперечный разрез на матке, поперечное сканирование; и — корпоральное кесарево сечение, продольное сканирование

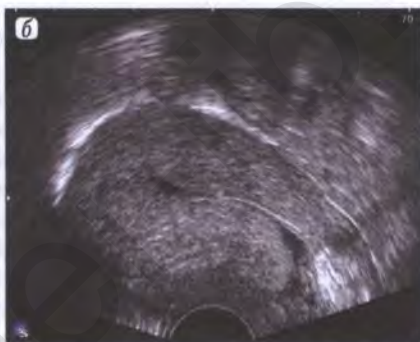


**Рис. 4.28.** Остатки плацентарной ткани (5-е сутки пуэрперия, продольное сканирование):

а, б — ЦДК, ТА-сканирование; в — TV-сканирование



**Рис. 4.29.** В шов на матке подхвачена стенка мочевого пузыря (5-е сутки пуэрперия, продольное сканирование)



**Рис. 4.30.** В шов на матке подхвачена париетальная брюшина (5-е сутки пуэрперия, продольное TV-сканирование):

а, б — фиксированная остроугольная *hyperretroflexio* матки

В тех наблюдениях, когда ультразвуковая картина не позволяет убедительно судить о варианте внутриматочной патологии, применяют гистероскопию.

Гистероскопия, наряду с визуализацией эндометрия и непосредственной оценкой его состояния, дает возможность детализировать характер патологических включений в полости матки (сгустки крови, шовный материал, оболочки, децидуальная или плацентарная ткань, газ), что крайне необходимо при выборе дальнейшей тактики ведения. Кроме того, при гистероскопии возможно проведение ряда дополнительных как диагностических, так и лечебных мероприятий (промывание полости матки, удаление остатков оболочек, шовного материала и т. д.).

Следует подчеркнуть, что риск заброса жидкости, используемой для отмывания кровяных сгустков, по маточным трубам в брюшную полость практически отсутствует. Это обусловлено тем, что поступление жидкости из матки в маточные трубы и далее в брюшную полость может происходить при давлении в полости матки, превышающем 150 мм вод. ст. При исследовании родильниц избыточное давление в полости матки создать невозможно, так как отток жидкости из канала шейки матки, пропускающего 1—2 пальца, значительно превышает ее поступление по гистероскопу. Давление же на маточные трубы, определяемое массой жидкости в заполненной матке, разделенной

на площадь внутренней поверхности послеродовой матки, в этих случаях значительно ниже допустимого.

Нами была произведена гистероскопия у 50 родильниц, послеродовой период которых осложнился ПЭ.

Гистероскопическая картина послеродового эндометрита очень мозаична. Эндометрий, свободный от децидуальной ткани на небольшой площади, имел розовый цвет и был инъецирован сосудами. Полость матки при этом была значительно расширена за счет жидкостного содержимого и большого количества пристеночных и /или свободнолежащих в полости сгустков крови. Местами идентифицировалась цианотичная воспалительноизмененная слизистая с кровотокащими сосудами. В различных отделах полости матки определялись отпадающие пласты децидуальной ткани в той или иной стадии некротической трансформации.

Эндоскопическая картина послеродового эндометрита на фоне задержки остатков некротизированной децидуальной оболочки характеризуется расширением полости, наличием большого количества аморфных бахромчатых пластов серовато-черного цвета с обширными участками некроза, тяжистого характера, различной величины, лежащих пристеночно и свободно в полости матки. Визуализация бывает затруднена за счет обилия мутных лохий, сгустков крови с тусклым налетом фибрина и гноя. В некоторых флотирующих фрагментах децидуальной ткани визуализировался сосудистый рисунок. Значительное количество и размеры сгустков крови и отпадающих пластов децидуальной оболочки препятствовали нормальному оттоку содержимого полости матки. Необходимо отметить, что даже при значительном использовании жидкости в ходе гистероскопии промывание не приводило к удалению сгустков крови и децидуальной ткани из полости матки.

При гистероскопии наличие децидуальной ткани, выявленной на эхографии, было подтверждено у 11 родильниц ( $22,0 \pm 5,8 \%$ ), у двух обнаружены только пристеночные сгустки и фибрин ( $4,0 \pm 2,7 \%$ ). В четырех наблюдениях ( $8,0 \pm 3,8 \%$ ) данные эхографии не позволили точно определить характер патологических включений в полости матки, и была дана только описательная их картина: наличие аномальных, аморфных эхосигналов, неоднородных эхоструктур различной экзогенности и т. д. При гистероскопии во всех этих случаях была обнаружена децидуальная ткань.

ПЭ развившийся на фоне лохиометры диагностирован у 4 ( $8,0 \pm 3,8 \%$ ), гематометры у 2 ( $4,0 \pm 2,7 \%$ ) родильниц. При формировании гематометры гистероскопическая картина характеризовалась расширением и деформацией полости за счет значительного количества темной крови и старых довольно крупных сгустков, визуализируемых в виде объемных образований темно-лилового цвета с преимущественным расположением в области нижнего сегмента и передней стенки тела. На поверхности сгустков определялись паутинообразные наложения фибрина. Сгустки крови достаточно плотно спаяны со стенками полости матки. Под действием тока жидкости при гистероскопии они не отмываются. Регенерирующий эндометрий визуализировался на ограниченном пространстве, преимущественно в области дна матки.

У пяти пациенток ( $10,0 \pm 4,2 \%$ ) ПЭ был обусловлен также задержкой большого количества остатков амниотических оболочек. В токе промывной жидкости они визуализировались как облаковидные полупрозрачные образования различной величины.

Если ПЭ был вызван задержкой плацентарной ткани, то при исследовании области плацентарной площадки обнаруживается губчатая структура с синеватым отливом, которая резко контурируется и выделяется на фоне стенок матки.

Из 4 ( $8,0 \pm 3,8 \%$ ) морфологически верифицированных остатков плацентарной ткани в полости матки удалось гистероскопически визуализировать только два. В остальных



случаях трудности визуализации можно объяснить малыми размерами плацентарной ткани (группа ворсин) и обилием фибрина «замуровавшего» плацентарные частицы.

У одной родильницы характер аномальных структур в полости матки (повышенная экзогенность, достаточно четкие контуры, функционирующий сосуд низкой резистентности при ЦДК в пределах выявленного образования) позволил заподозрить наличие остатков плацентарной ткани. Гистероскопическая картина при этом характеризовалась наличием четко ограниченного участка, выступающего над внутренней поверхностью матки с большим количеством фибриноидных наложений.

Однако, несмотря на выполненный кюретаж стенок полости матки, при контрольном эхографическом исследовании полностью удалить данное образование не удалось, что на данном этапе позволило заподозрить истинное врастание плаценты. Учитывая современные возможности гистерорезектоскопии и небольшую площадь предполагаемого врастания, решено было воздержаться от радикальной операции и выполнить органосохраняющую эндоскопическую операцию. Осуществлено последовательное иссечение подозрительного участка с помощью электрода-петли с дальнейшей коагуляцией ложа электродом-шаром. Последующее морфологическое исследование резецированного участка не подтвердило диагноз — была обнаружена только рубцовая ткань. Из анамнеза у данной пациентки известно, что перед настоящей беременностью была выполнена хирургическая гистероскопия по поводу внутриматочных сращений. Контрольное эхографическое исследование не обнаружило патологических изменений в области оперативного вмешательства.

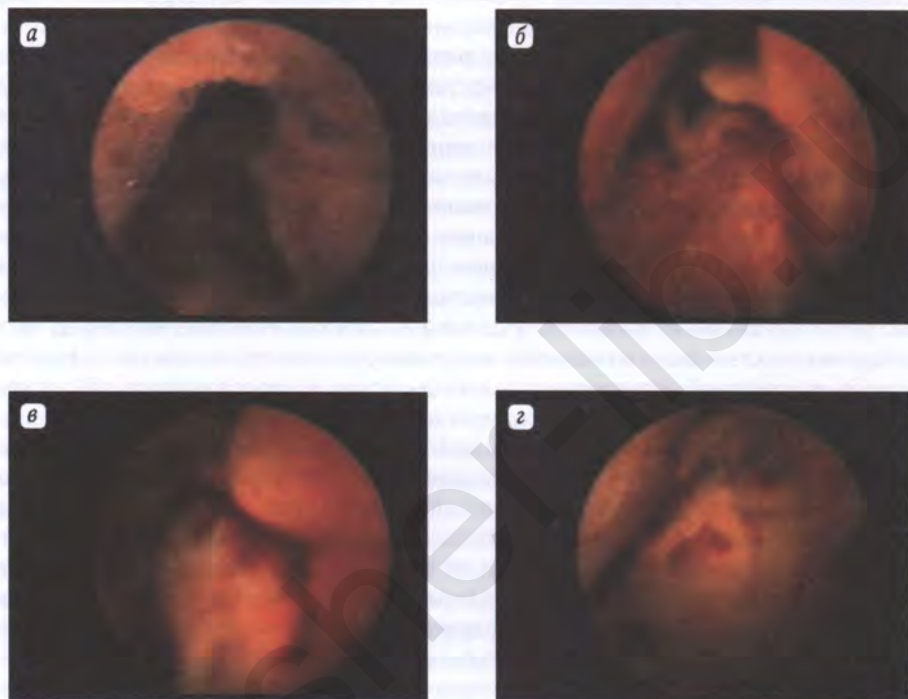
При выявлении плацентарной ткани или большого количества некротизированных остатков децидуальной оболочки осуществляли опорожнение полости матки путем бережного выскабливания большой кюреткой, во всех остальных случаях использовали вакуум-аспирацию содержимого полости. После вакуум-аспирации гистероскопическая картина практически не отличалась от таковой на соответствующие сутки неосложненного послеродового периода. В зависимости от сроков пuerперия эндометрий имел желто-оранжевую или бледно-розовую окраску: стенки полости матки были покрыты незначительным рыхлым фибринозным налетом.

В одном случае после вакуум-аспирации содержимого полости матки отмечено кровотечение (300 мл), которое удалось быстро остановить с помощью консервативной терапии. У одной родильницы ( $2,0 \pm 1,9\%$ ) после проведенной гистероскопии отмечена гипертермическая реакция с сыпью, которая была расценена как аллергическая (на антибиотик, введенный внутриматочно после манипуляции с профилактической целью). Данная реакция была купирована назначением антигистаминных препаратов и инфузионно-детоксикационной терапией, содержащей раствор глюкокортикоидов.

При клинически выраженном ПЭ эндоскопически на стенках матки определяется белесоватый налет (отложения фибрина) вследствие фибринозного воспаления, выраженность которого зависит от длительности и тяжести осложнения, иногда с примесью гноя, слизистая оболочка при этом отечная, цианотичная, с множеством инфицированных легкокровоотокающих сосудов и очагами кровоизлияний. Имеют место кровоточащие участки отторжения и небольшие зоны регенерации желто-оранжевого цвета в области трубных углов и дна матки. Могут быть видны формирующиеся синехии.

На фоне патологического расширения полости матки у большинства пациенток ( $76,0 \pm 6,0\%$ ) наблюдалась мутная взвесь гнойных хлопьев, большое количество некротически измененной децидуальной ткани и сгустков крови. Визуализация полости матки была в значительной степени затруднена. Как правило, на стенках полости определялись гладкие массивные фибриноидные отложения белесоватого цвета с перламутровым или тусклым оттенком, затрудняющие оценку внутренней поверх-

ности матки (рис. 4.31, а—г). Свободного эндометрия практически не наблюдалось. Плацентарную площадку не удалось обнаружить ни в одном случае. Преимущественно в области тела и дна матки нередко выявлялись фибринные синехии, идущие от одной стенки к другой.



**Рис. 4.31.** Гистероскопическая картина при послеродовом эндометрите (5-е сутки пуэрперия): а, б — расширение полости матки, рыхлые фибринозные отложения; в, г — плотный фибринозный налет, гнойная взвесь хлопьев

У части обследованных больных ( $24,0 \pm 6,0$  %) описанная гистероскопическая картина носила мозаичный характер. На участках, свободных от фибрина, наряду с воспалительными изменениями определялись отдельные участки эндометрия с нормальной желто-оранжевой регенерирующей слизистой.

Гистероскопическая картина «чистой» формы эндометрита характеризуется незначительным расширением полости без ее деформации густками крови или децидуальной тканью. Стенки полости матки покрыты толстым слоем тусклого фибринового налета и густым гноем. На отдельных участках просвечивается цианотичный эндометрий с кровоизлияниями и мелкими кровоточащими сосудами.

У двух пациенток ( $4,0 \pm 2,7$  %) видимых эндоскопических признаков послеродового эндометрита выявлено не было (рис. 4.32).



**Рис. 4.32.** Частота выявления различных вариантов эндоскопической картины послеродового эндометрита, %

При эндометрите после кесарева сечения гистерографическая картина характеризуется наличием фибринозного налета с большим количеством гноя и очагов кровоизлияний в слизистую оболочку. Наиболее выраженные воспалительные изменения локализуются в области послеоперационной раны, при этом нередко определяется частичное расхождение швов, видны прорезавшиеся или свободно лежащие нити шовного материала со значительными фибринозно-гнойными наложениями и пузырьки газа.

После санации полости матки раствором антисептика можно видеть углубления без четких контуров — нишу, края которой — с выраженной воспалительной реакцией в виде багрово-синюшной оболочки, вялыми грануляциями с фибринозным и гнойным налетом, что указывает на возможность формирования несостоятельного рубца на матке.

Проведенное исследование позволило подтвердить три клинических варианта течения эндометрита, отличающихся степенью интоксикации организма и локальными проявлениями (Смекуна Ф. А. [и др.], 1986):

- эндометрит — гистероскопическая картина характеризуется белесоватым налетом на стенках матки вследствие фибринозного воспаления, выраженность которого зависит от длительности и тяжести процесса;
- эндометрит с некрозом децидуальной ткани — определяются структуры эндометрия черного цвета, тяжистого характера, несколько выходящие над стенкой матки;
- эндометрит с задержкой остатков плацентарной ткани — визуализируется бугристая структура с синеватым отливом, которая резко контурируется и выделяется на фоне стенок матки.

В табл. 4.9 представлены характерные клинико-гистероскопические параллели, соответствующие трем вариантам эндометрита.

Таблица 4.9. Клинические признаки различных форм эндометрита

Клинические признаки	«Чистый» ПЭ	Эндометрит с некрозом децидуальной ткани	Эндометрит с остатками плацентарной ткани
Начало заболевания	3—5-е сутки	2—4-е сутки	5—6-е — до 8-х суток
Общее состояние	Средней или легкой тяжести	Тяжелое (выраженная интоксикация)	Удовлетворительное
Величина матки (соответствие суткам)	12—14 нед. (умеренная субинволюция)	≥ 16 нед. (выраженная субинволюция)	11—13 нед. (умеренная субинволюция)
Болезненность матки	++	+++	+
Лохии	Гноевидные	Сукровично-гноевидные с запахом	Обильные кровянистые

Как свидетельствуют данные, представленные в таблице, все три формы эндометрита существенно различаются между собой, что необходимо учитывать в работе тех лечебных учреждений, где отсутствуют возможности проведения гистероскопии.

Таким образом, гистероскопия является высокоинформативным методом, применяемым при ранней диагностике послеродовых осложнений, позволяющим своевременно проводить их лечение. Однако гистероскопия затруднена при наличии аномалий развития половых органов, кроме того, это исследование не рекомендуется проводить при подозрении на несостоятельность швов на матке.

МР-томография матки при ПЭ проведена нами у 31 роженицы. Результаты исследования приведены в табл. 4.10.

Таблица 4.10. Состояние матки на 5—6-е сутки пуэрперия у обследованных рожениц по данным МРТ ( $M \pm m$ )

Показатель	Нормальный пуэрперий $n = 8$	ПЭ $n = 31$
<i>Тело матки (см)</i>		
Длина	13,4 ± 0,1	13,8 ± 0,1**
Ширина	14,0 ± 0,1	14,4 ± 0,1**
Передне-задний размер	7,4 ± 0,1	7,7 ± 0,04*
Объем (см <sup>3</sup> )	437,5 ± 4,7	670,8 ± 4,3***

Окончание табл. 4.10

Показатель	Нормальный пуэрперий <i>n</i> = 8	ПЭ <i>n</i> = 31
<i>Полость матки (см)</i>		
Длина	12,0 ± 0,1	12,3 ± 0,1**
Ширина	7,2 ± 0,1	7,5 ± 0,1**
Передне-задний размер	0,3 ± 0,04	2,4 ± 0,1***
<i>Положение матки (%)</i>		
<i>Anteflexio</i>	75,0 ± 16,4	22,6 ± 7,5
<i>Hyperanteflexio,</i> <i>retroversio</i>	12,5 ± 12,5	41,9 ± 8,9
<i>Центральное</i>	12,5 ± 12,5	25,8 ± 7,9
<i>Retroflexio</i>	—	9,7 ± 5,3

Достоверность различий в размерах матки у родильниц с ПЭ по сравнению с показателями в группе родильниц с физиологическим течением пуэрперия: \*  $p < 0,05$ ; \*\*  $p < 0,01$ ; \*\*\*  $p < 0,01$ .

Как видно из представленных данных, отмечалась выраженная задержка обратного развития матки (достоверно увеличены все ее размеры в сравнении с соответствующими сутками неосложненного послеродового периода).

Анализ биометрических данных показал, что наиболее достоверными параметрами для выявления ПЭ являются показатели объема тела матки и передне-заднего размера ее полости. В норме на 5—6-е сутки послеродового периода данные параметры не превышали 500 см<sup>3</sup> и 1,2 см соответственно.

Полученные данные в целом согласуются с результатами эхографического исследования родильниц этой группы. Некоторую разницу в результатах биометрии можно объяснить техническими характеристиками приборов (разрешающая способность) и методикой исследования (в отличие от ультразвукового исследования при МРТ полностью исключен такой фактор, как рефлекторное сокращение матки при контактом исследовании датчиком).

Большой интерес вызывает возможность качественной характеристики состояния исследуемых тканей с помощью МРТ. С использованием показателей магнитной релаксации в «зоне интереса» и реконструкции соответствующих изображений можно четко дифференцировать различные ткани и структуры в норме и патологии, недоступные для ультразвукового исследования.

О воспалительном поражении матки, по-видимому, могут свидетельствовать выраженная неоднородность миометрия на T2 ВИ — усиление сосудистого рисунка (диффузное повышение МР-сигнала от миометрия за счет просвета многочисленных интрамуральных маточных вен) и инфильтрация ткани (за счет воспаления и отека снижение дифференциации маточной стенки) (рис. 4.33).



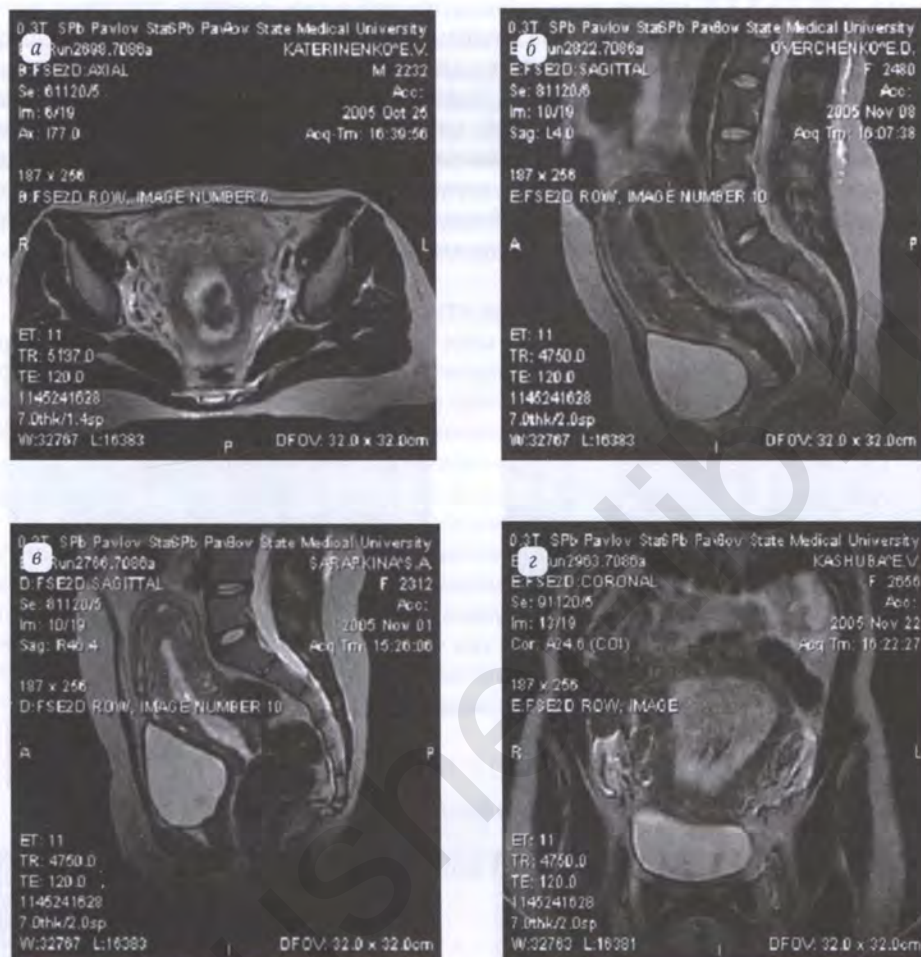
**Рис. 4.33.** Сагиттальная МР-томограмма матки при послеродовом эндометрите (5-е сутки пуэрперия, T2 ВИ): резко сниженный тонус матки, диффузная неоднородность миометрия, патологические включения в полости матки, жидкость в позадиматочном пространстве

При МРТ регистрируемый сигнал в первую очередь отражал локальное увеличение содержания воды — отек, связанный с экссудативной реакцией при воспалении, а также ишемию и инфильтрацию ткани полиморфноядерными лейкоцитами. Вследствие этого от воспалительно-измененной ткани поступал сигнал более высокой интенсивности, чем от нормальной ткани, что лучше всего выявлялось на T2 ВИ.

На исследуемых томограммах матка имела четкие контуры, миометрий давал сигнал промежуточной интенсивности. Расширенная полость матки содержала включения изо(гипо)интенсивного сигнала на T2 ВИ различного размера (при морфологическом исследовании аспирата — сгустки крови, остатки децидуальной и амниотической ткани) (рис. 4.34, а). В отличие от этого содержимое маточной полости при неосложненном послеродовом периоде к концу первой недели пуэрперия было строго гиперинтенсивным на T2 ВИ и свободным от включений. Клинически данная особенность выражалась в увеличении периода *lochia cruenta* (более трех дней) и наличии выделений со сгустками.

Недостаточное сокращение матки и замедленный темп ее обратного развития являются этиологическим фактором задержки выделений в полости матки и образования кровяных сгустков. У двух родильниц ( $6,4 \pm 4,3$  %) полость матки визуализировалась значительно расширенной, имела гипо(изо)интенсивную характеристику сигнала на T2 ВИ (гематометра) (рис. 4.34, б). У трех родильниц ( $9,6 \pm 5,2$  %) сигнал от расширенной полости был гиперинтенсивный (лохиометра) (рис. 4.34 в, г). При ультразвуковом исследовании данные состояния не различались и трактовались как гематометра.

С помощью МРТ у двух родильниц ( $6,4 \pm 4,3$  %) удалось выявить такой патогенетический механизм блокады оттока лохий, как спазм внутреннего зева (рис. 4.35, а). Ранее данная патология диагностировалась только при внутреннем исследовании и при проведении диагностической гистероскопии.

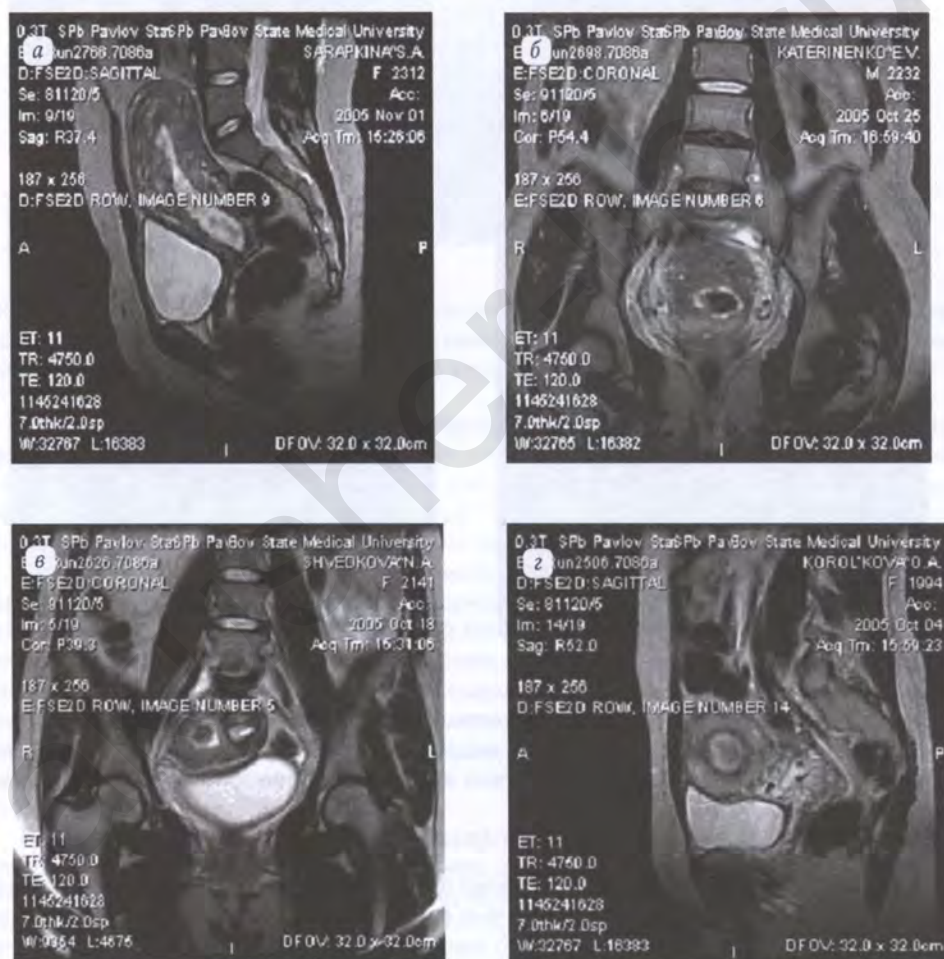


**Рис. 4.34.** МР-томограммы матки при субинволюции (5–6-е сутки пуэрперия, T2 В1):

*a* — расширение полости за счет сгустков крови, децидуальной ткани и жидкостного содержимого (аксиальный срез); *b* — гематометра (сагиттальный срез); *v* — лохиометра (сагиттальный срез); *z* — лохиометра (корональный срез)

У 14 родильниц ( $45,1 \pm 8,9\%$ ) достоверно чаще, чем у родильниц с неосложненным течением послеродового периода, на 5–6-е сутки выявлена чрезмерная антефлексия и ретроверзия матки. Тяжеловесное тело матки со сниженным тонусом легко перегибалось в области перешейка кпереди. Результатом подобной флексии матки является, с одной стороны, венозный застой в ней, усугубляющий субинволюцию, с другой — задержка лохий. Помимо увеличения тела и полости матки (по сравнению с нормой для данных суток), отмечался сниженный темп формирования шейки матки и цервикального канала. Шейка длительное время оставалась тонкостенной, поздно наступало ее формирование, канал долго сохранялся открытым. Патогномичным симптомом, встреча-

ющимся у  $90,3 \pm 5,3$  % родильниц с субинволюцией матки, является отсутствие на томограммах признаков формирования внутреннего зева к 5–6-м суткам послеродового периода. У трех родильниц ( $9,6 \pm 5,2$  %) в цервикальном канале выявляли чрезмерное количество гипоинтенсивных включений (*haematocervix*) (рис. 4.35, б). При внутреннем исследовании в этот период определялась короткая с дряблыми стенками шейка матки и плохо сформированный цервикальный канал. Внутренний зев был легко проходим для одного и даже двух пальцев. Исследующий палец свободно проходил выше внутреннего зева, причем в полости матки обнаруживались сгустки (часто фиксированные) и жидкое кровянистое или серозно-кровянистое содержимое.



**Рис. 4.35.** МР-томограммы матки при ПЭ (5–6-е сутки пуэрперия, T2 В1):

а — нарушение пассажа лохий за счет спазма внутреннего зева (сагиттальный срез); б — сгусток крови в нижнем сегменте матки (корональный срез); в — интрамуральный миоматозный узел (корональный срез); г — левый рог матки с расширенной полостью (сагиттальный срез)



Недостаточная ретракция маточной мускулатуры ведет к патологическому расширению маточных вен. На Т2-взвешенных изображениях, полученных при сагиттальном сканировании в проекции васкулярного слоя миометрия, у всех рожениц исследуемой группы определялись множественные расширенные просветы интрамуральных сосудов с повышенной интенсивностью сигнала. На томограммах просветы вен имели светлое, достигающее до белого окрашивание, в то время как в норме сигнал от движущейся крови был слабый, темного, почти черного цвета. Данное состояние может явиться субстратом для развития застойного асептического тромбоза маточных вен, а при присоединении инфекции — метротромбофлебита с последующей генерализацией процесса.

У одной роженицы ( $3,2 \pm 3,2$  %) ПЭ развился на фоне врожденной аномалии развития матки — двурогой матки. При этом правый рог имел обычные размеры, полость матки щелевидная, однородного гиперинтенсивного на Т2 ВИ сигнала; размеры левого рога были несколько увеличены (рис. 4.35, з), в нижней трети полость матки была расширена, содержала мелкие изоинтенсивные на Т2 ВИ включения (сгустки). Двурогая матка наиболее наглядно визуализировалась на коронарной проекции (при хорошем наполнении мочевого пузыря), а также на аксиальных проекциях.

Нами обследована относительно небольшая группа рожениц с эндометритом, но уже этот скромный опыт позволяет положительно оценить роль МРТ в диагностике данной патологии. Выявленные изменения специфичны для эндометрита и существенно дополняют клиническую и ультразвуковую картину, помогая точнее определить стадию заболевания. Дальнейшее изучение МРТ-семиотики и систематизация МРТ-признаков при послеродовом эндометрите будут способствовать полной его диагностике на доинвазивном этапе обследования больных.

## ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА

Послеродовой эндометрит следует дифференцировать с:

- ОРВИ;
- острым (обострение) пиелонефритом и циститом;
- раневой инфекцией;
- маститом;
- параметритом;
- пельвиоперитонитом;
- метротромбофлебитом;
- пневмонией;
- тонзиллитом;
- нагноением гематомы;
- тромбоэмболией ветвей легочной артерии;
- тромбофлебитом тазовых сосудов и др.

Если нет эффекта от антибиотикотерапии послеродового эндомиометрита в течение 48 ч, следует подумать о другом диагнозе (абсцесс, раневая инфекция, нагноение гематомы, тазовый тромбофлебит и др.).

## ЛЕЧЕНИЕ

Лечение ПЭ должно носить комплексный характер и быть направлено на:

- эрадикацию возбудителя;
- локализацию воспалительного процесса;
- купирование симптомов заболевания;

- дезинтоксикацию и коррекцию гомеостаза;
- активизацию защитных сил организма;
- профилактику осложнений.

Перед началом лечения на посев берут метеоаспират для определения характера возбудителей ПЭ и чувствительности их к антибиотикам.

Комплексная терапия ПЭ включает общее и местное воздействие, в первую очередь на очаг инфекции — матку.

**Общее лечение.** К компонентам общего лечения относят:

- антибактериальную терапию;
- инфузионно-дезинтоксикационную терапию;
- утеротоническую терапию;
- иммуномодулирующую терапию;
- метаболическую терапию;
- антитромбофилическую терапию;
- десенсибилизирующую терапию;
- энзимотерапию;
- эфферентные методы лечения и физиотерапию.

Для отграничения воспаления и активации защитных сил организма назначают лечебно-охранительный режим и седативную терапию, что способствует нормализации состояния центральной нервной системы. Родильница должна ограждаться от отрицательных эмоций и болевых ощущений.

Общеукрепляющая терапия:

- уход;
- полноценное, высококалорийное питание (с повышенным содержанием белков, микроэлементов и витаминов);
- анаболические стероиды;
- антианемическая терапия (учитывая важную патогенетическую роль анемического состояния в развитии и поддержании инфекционно-воспалительных осложнений у родильниц, необходима коррекция железодефицитной анемии — препараты железа, по показаниям — гемотрансфузия);
- антиоксиданты (протекция клеточных мембран);
- нормализация микробиоценоза в организме (эубиотики в сочетании с Энтеросгелем).

**Антимикробная химиотерапия.** Главным компонентом противовоспалительной терапии является применение антибактериальных средств с учетом чувствительности возбудителей.

Антибактериальная терапия послеродовой инфекции проводится эмпирически и должна основываться на локальных данных о структуре и антибиотикорезистентности возбудителей. В настоящее время у родильниц, пуэрперальный период которых осложнился развитием послеродового эндометрита, увеличивается доля грамположительных аэробных бактерий как возбудителей инфекции. Если до недавнего времени ведущими возбудителями ПЭ были *E. coli* и другие колиформные бактерии и облигатные анаэробы, то в последние годы более широкое распространение получила аэробная грамположительная кокковая флора. Эти изменения являются следствием лечебного и профилактического применения антибиотиков, активных против анаэробов и грамотрицательных бактерий.

Грамположительные аэробные кокки, как правило, обладают способностью приобретать резистентность в процессе лечения, что представляет существенные проблемы при проведении антибактериальной терапии.

По данным ранее проведенных нами исследований, было показано, что *Enterococcus spp.* и *S. aureus* являются основными возбудителями ПЭ из группы грамположительных аэробных кокков, а *E. cloacae*, *E. coli* и *K. pneumoniae* из группы грамотрицательных аэробных микроорганизмов. На основании этих данных особое значение приобретает изучение антибиотикорезистентности к наиболее часто применяемым препаратам именно этих микроорганизмов, что и явилось целью настоящего исследования.

Среди 51 протестированного изолята *Enterococcus spp.* не было ни одного штамма, резистентного к ванкомицину (рис. 4.36). Из представленных данных видно, что наибольшей активностью в отношении исследованных штаммов *Enterococcus spp.* обладали аминопенициллины (ампициллин и амоксициллин). Наименьшая частота резистентности была выявлена к ингибиторзащищенным пенициллинам: амоксициллин/клавуланат (АМО/КК) и пиперациллин/тазобактам (ПИП/ТАЗ) — 9,8 и 15,7 % резистентных штаммов соответственно.

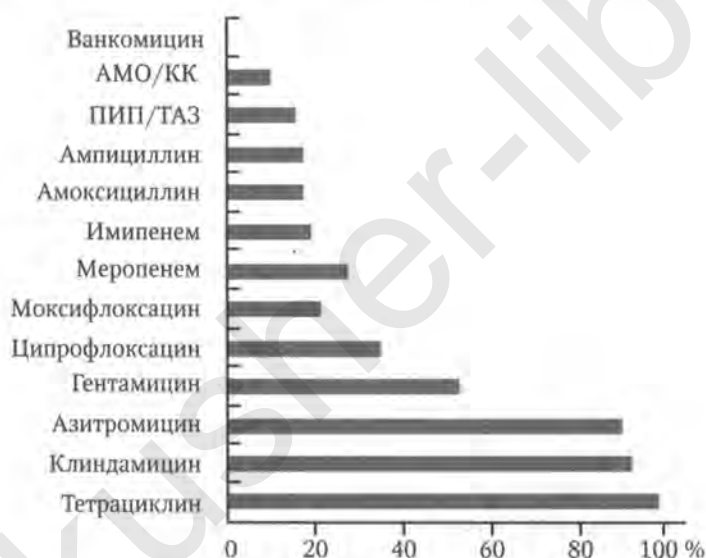


Рис. 4.36. Суммарная частота нечувствительности к различным антибиотикам штаммов (резистентные и промежуточно-резистентные) *Enterococcus spp.* ( $n = 51$ )

Из исследованных карбапенемов наибольшей активностью обладал имипенем, к которому нечувствительны были 19,6 % энтерококков. Меропенем обладал более низкой активностью в отношении нозокомиальных штаммов *Enterococcus spp.* (нечувствительные штаммы составили 27,5 %).

Антимикробная активность аминогликозидов была слабая. Большинство исследуемых штаммов энтерококков (52,9 %) обладали высоким уровнем резистентности к гентамицину.

Все протестированные фторхинолоны обладали умеренной *in vitro* активностью в отношении *Enterococcus spp.* моксифлоксацин проявлял несколько более высокую активность по сравнению с ранними фторхинолонами: 21,6 и 35,3 % нечувствительных штаммов соответственно.

Учитывая высокую природную устойчивость энтерококков к цефалоспорином, данные бета-лактамы в исследование не входили.

На практике (в настоящем исследовании, в частности) при оценке антибиотико-чувствительности стафилококков вместо метициллина используют оксациллин, так как последний отличается большей стабильностью при хранении, в этом случае термин «оксациллинорезистентность» является полным синонимом метициллинорезистентности.

Частота выделения штаммов *S. aureus*, резистентных к оксациллину, соответствует частоте выделения метициллинрезистентных штаммов *S. aureus* (MRSA) и составляет 22,2 %. Микроорганизмы, проявляющие устойчивость к оксациллину, следует считать устойчивыми к действию всех бета-лактаменных антибиотиков, доступных в клинической практике. Соответственно, при изучении MRSA бета-лактаменные антибиотики не использовали. При изучении оксациллинчувствительных штаммов *S. aureus* (MSSA) сравнивали активность нескольких бета-лактамов.

Результаты определения чувствительности к антибиотикам исследованных штаммов *S. aureus* представлены на рис. 4.37 и 4.38.

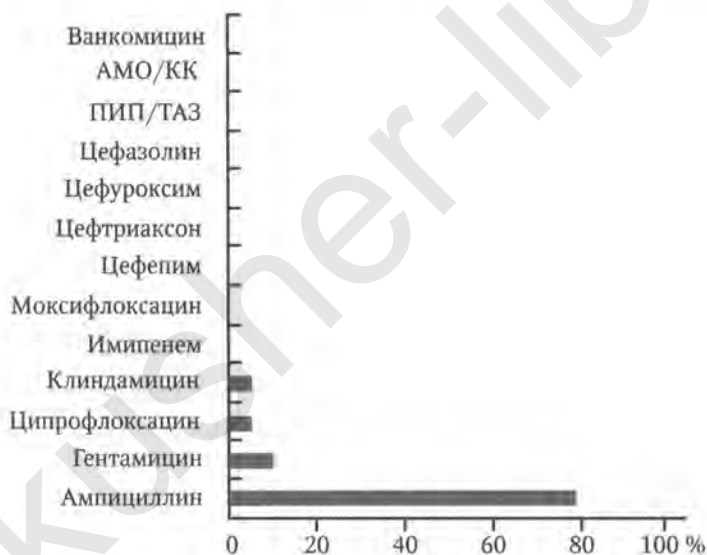


Рис. 4.37. Частота нечувствительности к различным антибиотикам штаммов (резистентные и промежуточно-резистентные) MSSA ( $n = 14$ )

MSSA характеризовались высоким уровнем чувствительности к подавляющему большинству исследуемых антибактериальных препаратов. Среди всех антимикробных препаратов бета-лактамы выделялись наибольшим уровнем активности. Все штаммы оксациллинчувствительных *S. aureus* были полностью чувствительны к ИЗ-пеницилинам, цефалоспорином и карбапенемам. Анализируя полученные данные, прежде всего следует отметить высокую частоту продукции бета-лактамаз (78,6 %). Она коррелировала с устойчивостью к ампициллину. В то же время следует признать, что прямая детекция продукции бета-лактамаз является более информативным показателем, чем оценка чувствительности к ампициллину.

Результаты оценки чувствительности оксациллинрезистентных *S. aureus* к изученным антибиотикам представлены на рис. 4.38. Очевидно, что единственным антибиотиком, активным в отношении всех штаммов, является ванкомицин.

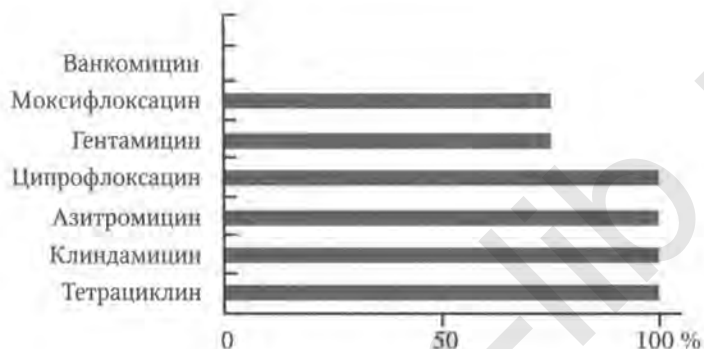


Рис. 4.38. Частота нечувствительности к различным антибиотикам штаммов (резистентные и промежуточно-резистентные) MRSA ( $n = 4$ )

Наличие у MRSA ассоциированной устойчивости к аминогликозидным, макролидным и линкозамидным антибиотикам является характерным признаком этих микроорганизмов. Штаммы MRSA с ассоциированной резистентностью к гентамицину, азитромицину и клиндамицину составляли приблизительно 75 % от общего количества.

Таким образом, если этиологическим агентом послеродовой инфекции является MSSA, то выработка рекомендаций по лечению не вызывает особых затруднений, в случае же выявления MRSA задача существенно усложняется.

Результаты определения чувствительности *Enterococcus spp.* к аминопенициллинам — бета-лактамам — антибиотикам, наиболее часто применяемым для эмпирической терапии энтерококковых инфекций, в целом были сопоставимы с литературными данными. Только три штамма *Enterococcus spp.* были резистентны к ампициллину и три к амоксициллину/клавулату (АМО/КК).

В отличие от других энтерококков *Enterococcus spp.* не способны продуцировать дополнительный пенициллинсвязывающий белок — ПСБ-5, обладающий низкой аффинностью к бета-лактамам — антибиотикам, в связи с чем резистентность его к пенициллинам и карбапенемам за последние 20 лет не возросла и, по данным литературы, составляет не более 5 %.

Ни у одного из пенициллинрезистентных штаммов *Enterococcus spp.* в ходе исследования продукции бета-лактамаз выявлено не было. Исходя из этого, можно сделать вывод, что ингибиторзащищенные пенициллины, как, например, АМО/КК, не будут иметь значимых преимуществ перед ампициллином.

Исследование показало неожиданно высокую устойчивость к другим важным для терапии энтерококковых инфекций препаратам — аминогликозидам. Необходимо

отметить, что данные о чувствительности к гентамицину, полученные в ходе нашего исследования, несколько отличались от данных некоторых зарубежных и отечественных источников. Однако при этом следует учитывать различные источники получения штаммов, специфический контингент больных и эпидемиологическую ситуацию в конкретный временной промежуток, проявляющуюся в превалировании той или иной госпитальной микрофлоры.

Безусловно, что фторхинолоны не являются препаратами выбора для терапии энтерококковых инфекций в акушерских стационарах. Однако возрастающая частота выделения полирезистентных штаммов энтерококков и появление новых препаратов этой группы с улучшенной активностью в отношении грамположительных микроорганизмов позволяет рассматривать фторхинолоны как одни из альтернативных препаратов для терапии послеродовых инфекций энтерококковой этиологии.

В ходе исследования не было обнаружено штаммов, резистентных к гликопептидному антибиотику — ванкомицину. По-видимому, это связано с редким применением данных препаратов в России в целом и в исследованном акушерском стационаре в частности. Необходимо отметить, что ранее в России также не обнаруживались штаммы энтерококков, резистентных к ванкомицину. В то же время во многих стационарах стран Европы и Америки ванкомицинрезистентные штаммы энтерококков (*Vancomycin-resistant Enterococcus faecium* — VRE *faecium*) уже давно являются одной из основных проблем антимикробной химиотерапии нозокомиальных инфекций.

Так же как и при исследовании антибиотикочувствительности выделенных энтерококков, среди всех протестированных изолятов *S. aureus* не было ни одного штамма со сниженной резистентностью к ванкомицину (*vancomycin intermediate Staphylococcus aureus* или *glycopeptide intermediate Staphylococcus aureus* — VISA или GISA).

Как показало данное исследование, лечение инфекций, вызываемых штаммами *S. aureus MS*, не продуцирующими бета-лактамазы, не вызывает затруднений, поскольку возможности по выбору эффективных препаратов достаточно широки. В качестве стандартных антибиотиков для лечения стафилококковых инфекций, вызванных метициллинчувствительными штаммами, рассматриваются оксациллин и цефалоспорины. Однако в силу широкого распространения среди стафилококков бета-лактамаз применение незащищенных пенициллинов, цефалоспоринов I—III поколений и карбапенемов нецелесообразно.

Высокая резистентность изолятов *E. cloacae* отмечена к ампициллину, доксициклину и цефтазидиму. Комбинированные антимикробные препараты с ингибиторами бета-лактамаз показывают значительно большую активность в отношении данного микроорганизма (рис. 4.39), однако чувствительность выделенных штаммов к ампициллину/сульбактаму остается достаточно низкой. Из представленных на рисунке данных видно, что наиболее эффективными были пиперациллин/тазобактам, цефоперазон/сульбактам, цефепим, цiproфлоксацин и карбапенемы.

Выделенные изоляты *E. coli* обладают наибольшей резистентностью к аминопенициллинам, цефалоспорином, гентамицину, цiproфлоксацину, доксициклину и тетрациклину (рис. 4.40). Максимально активным в отношении *E. coli* были пиперациллин/тазобактам, цефоперазон/сульбактам и карбапенемы, к которым были чувствительны все штаммы данного микроорганизма.

Выделенные изоляты *K. pneumoniae* обладают наибольшей среди представленных видов энтеробактерий резистентностью к антимикробным препаратам (рис. 4.41). Наибольшую активность против штаммов *K. pneumoniae* сохраняют пиперациллин/тазобактам, карбапенемы и тетрациклин.

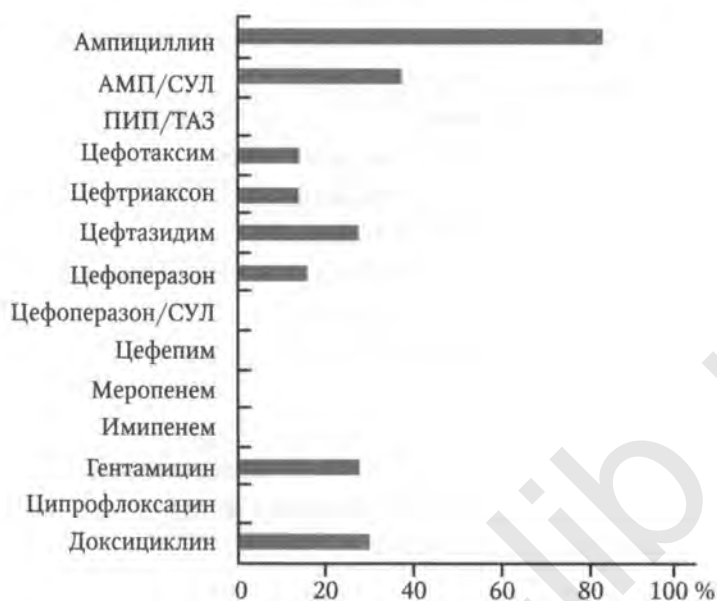


Рис. 4.39. Частота нечувствительности к различным антибиотикам штаммов (резистентные и промежуточно-резистентные) *E. cloacae* (n = 23)

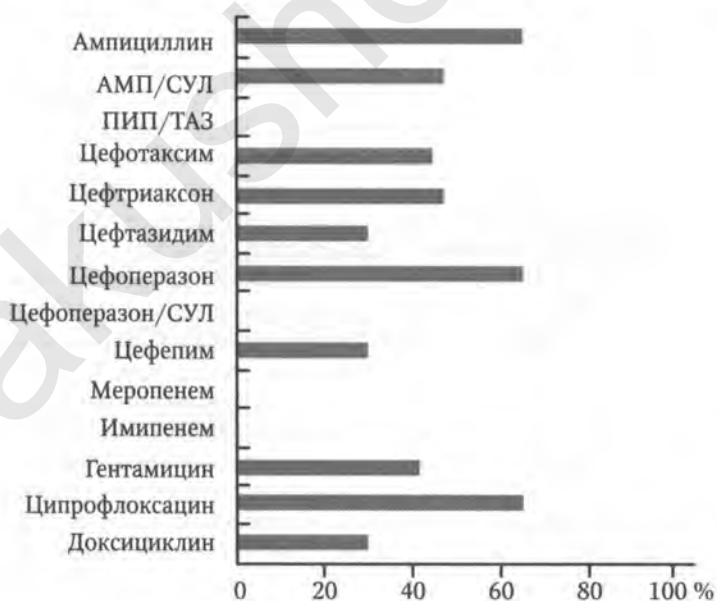


Рис. 4.40. Частота нечувствительности к различным антибиотикам штаммов (резистентные и промежуточно-резистентные) *E. coli* (n = 17)

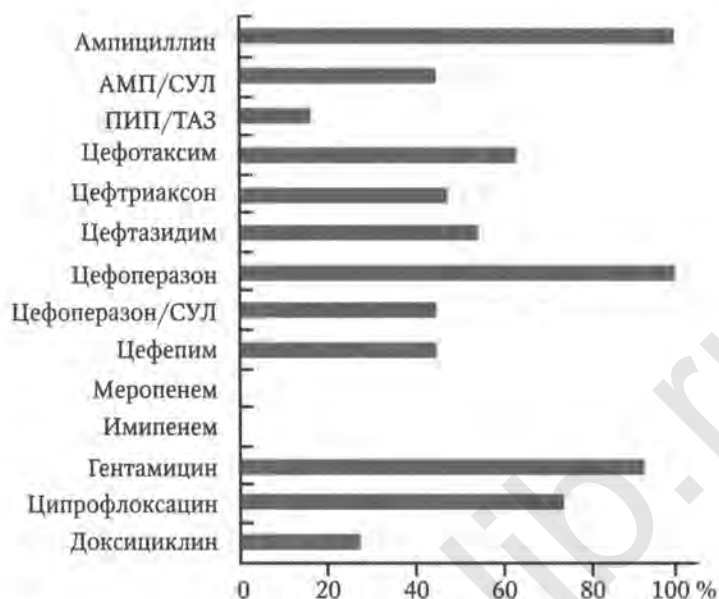


Рис. 4.41. Частота нечувствительности к различным антибиотикам штаммов (резистентные и промежуточно-резистентные) *K. pneumoniae* ( $n = 11$ )

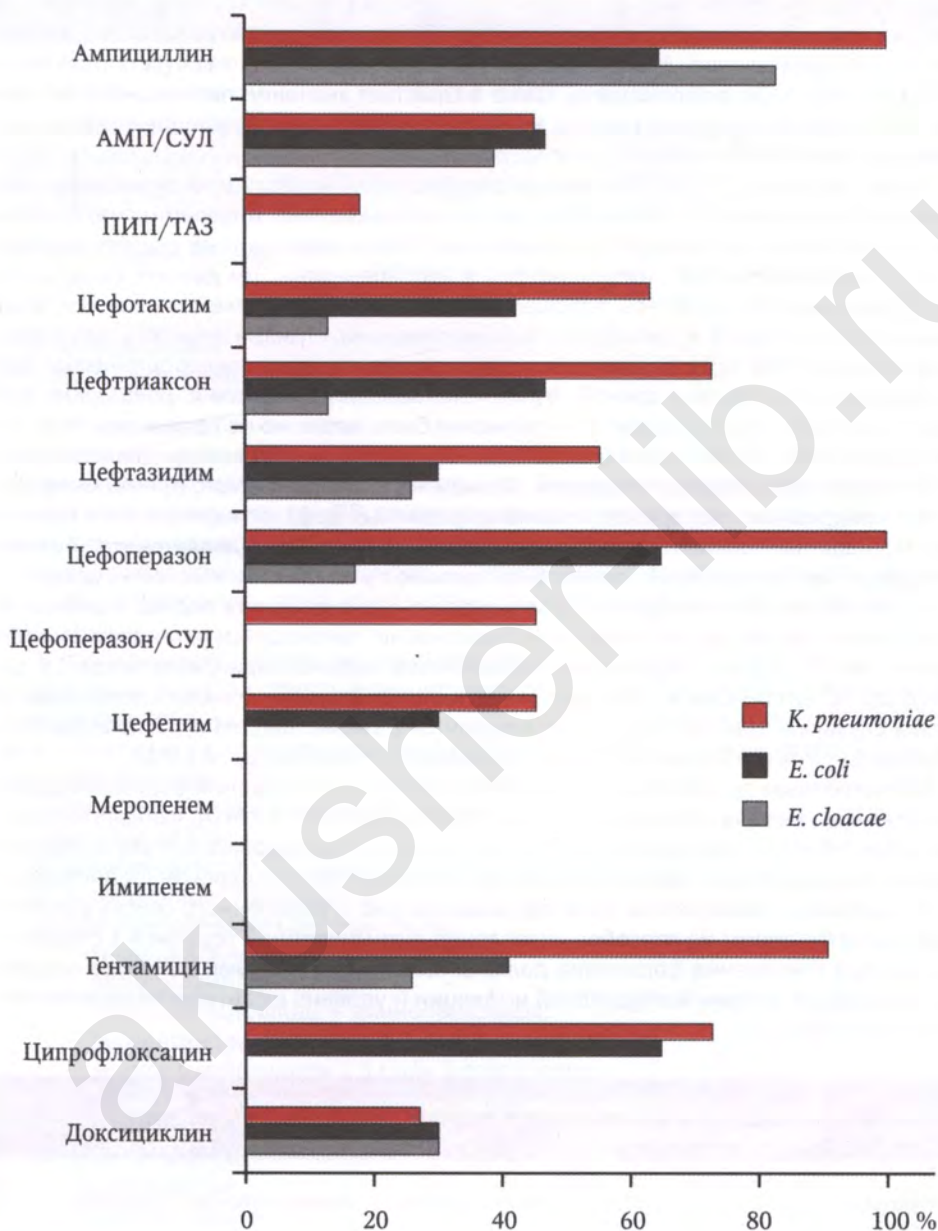
Анализ данных, полученных в ходе изучения антибиотикорезистентности клинически наиболее значимых энтеробактерий (рис. 4.42), позволяет сделать ряд заключений.

Инфекции, вызываемые *E. coli*, представляют наименьшую проблему для этиотропной терапии ПЭ. Тем не менее рассматривать в качестве надежных средств эмпирической терапии цефалоспорины III поколения, аминопенициллины и гентамицин нельзя, поскольку уровень чувствительности к ним оказался невысоким. Наличие ассоциированной устойчивости к цефалоспорином III поколения и гентамицину является типичным свойством возбудителей нозокомиальной инфекции.

Феномен связан с локализацией генов, детерминирующих продукцию бета-лактамаз расширенного спектра и аминогликозидмодифицирующих ферментов, на одних и тех же плаزمидах, что обеспечивает их совместное распространение.

Антибиотикотерапия послеродовой инфекции, вызванной *K. pneumoniae*, представляет собой гораздо более сложную задачу. Механизмы устойчивости клебсиелл во многом сходны с таковыми у кишечной палочки, однако частота их распространения гораздо шире. Так, в ходе одного из многоцентровых исследований, проведенных в Российской Федерации в 1999 г., частота распространения бета-лактамаз расширенного спектра (обуславливающих устойчивость к цефалоспорином III поколения) колебалась в различных учреждениях от 0 до 93%. Выявленная в настоящем исследовании крайне низкая частота чувствительности клебсиелл к цефалоспорином III поколения и гентамицину ставит под сомнение возможность широкого использования этих антимикробных препаратов в конкретном акушерском стационаре. Следовательно, пиперациллин/тазобактам и карбапенемы остаются практически единственными средствами лечения тяжелых форм ПЭ, вызванных клебсиеллами.





**Рис. 4.42.** Частота нечувствительности к различным антибиотикам ведущих грамотрицательных штаммов (резистентные и промежуточно-резистентные) семейства *Enterobacteriaceae* (n = 51)

Среди *E. cloacae* частота чувствительности к цефалоспорином III поколения колебалась на уровне 75 %. Очевидно, что данные препараты сохраняют свое значение при лечении тяжелых форм ПЭ, вызванных энтеробактерами, однако вероятность неудач достаточно существенна. В сложившейся ситуации низкой частоты чувствительности к гентамицину и ципрофлоксацину также возрастает значение пиперациллина/тазобактама и карбапенемов как средств эмпирической терапии послеродовых инфекций, вызванных микроорганизмами группы *Enterobacter*.

Таким образом, из бета-лактамов антибиотиков наибольшую активность в отношении выделенных изолятов энтеробактерий сохраняют пиперациллин/тазобактам, цефоперазон/сульбактам и карбапенемы. Полученные данные свидетельствуют о 100 % чувствительности энтеробактерий к карбапенемам. Эти данные согласуются с мировым опытом, свидетельствующем о крайне редком выделении штаммов этого семейства, устойчивых к имипенему или меропенему. Чувствительность энтеробактерий к аминогликозидам различается в зависимости от вида микроорганизма: наибольшая резистентность к данной группе установлена у штаммов *K. pneumoniae*. Чувствительность *E. coli* и *E. cloacae* к гентамицину была выше, но не превысила 35 %, что исключает возможность широкого применения этого аминогликозида для эмпирической терапии послеродовой инфекции. Возможность эмпирического применения других антимикробных препаратов (некомбинированных цефалоспоринов III–IV поколений, защищенных аминопенициллинов и фторхинолонов) определяется локальными условиями, их использование может быть связано с риском клинической неудачи.

Таким образом, в исследуемом стационаре следует изменить подход к эмпирической терапии послеродовых инфекций. Назначение считающейся «стандартной» при терапии послеродового эндометрита комбинации цефалоспоринов/метронидазол, цефалоспоринов/гентамицин и альтернативная терапия фторхинолонами I поколения во многих случаях может оказаться неэффективной в связи с широким распространением резистентных к этим антибиотикам штаммов *Enterococcus spp.* и *MRSA*.

Единственным препаратом, который был активен в отношении всех исследованных штаммов, включая полирезистентные *Enterococcus spp.* и *MRSA*, явился гликопептидный антибиотик ванкомицин, который и следует рекомендовать для эмпирической терапии тяжелых форм послеродовых инфекций в данном акушерском стационаре.

Внедрение в клиническую практику рационально ограниченного списка антибиотиков является одним из способов управления антимикробной терапией в стационаре. Основой построения формуляра должны быть нозологическая структура пациентов, микробный пейзаж возбудителей инфекции и уровень их антибиотикорезистентности (табл. 4.11).

Таблица 4.11. Перечень антибактериальных препаратов для этиотропной терапии послеродовой инфекции

Возбудитель	Препараты выбора	Альтернативные препараты
<i>MSSA</i>	Цефалоспорины I–II поколений; оксациллин	ИЗ-пенициллины; карбапенемы; клиндамицин <sup>1</sup>
<i>MRSA</i>	Ванкомицин	—

Окончание табл. 4.11

Возбудитель	Препараты выбора	Альтернативные препараты
Ампициллинчувствительные <i>Enterococcus spp.</i>	Ампициллин (амоксициллин)	ИЗ-пенициллины; карбапенемы; моксифлоксацин
Ампициллинрезистентные <i>E. faecalis</i>	ИЗ-пенициллины	Ванкомицин; имипенем/циластатин; моксифлоксацин;
<i>Enterobacteriaceae spp.</i> ( <i>E. cloacae</i> , <i>E. coli</i> , <i>K. pneumoniae</i> )	ПИП/ТАЗ; карбапенемы	Цефоперазон/СУЛ

<sup>1</sup> Непереносимость бета-лактамов.

Проведенное исследование показало, что большинство микроорганизмов, выделенных из полости матки при ПЭ, полирезистентны к антибактериальным препаратам. Однако наиболее часто встречающиеся аэробы (энтеробактерии и энтерококки), как правило, сохраняют чувствительность к антибиотикам широкого спектра действия. Анаэробная флора остается высокочувствительной к метронидазолу, далацину С, линкомицину.

В повседневной работе при отсутствии возможности проведения микробиологического мониторинга остается принцип раннего назначения антибиотиков широкого спектра действия, как правило, не менее двух антибиотиков в максимальных дозах (для создания в очаге инфекции концентрации препарата, подавляющего рост и развитие микрофлоры).

#### Схемы антибактериальной терапии:

##### основные режимы:

- линкомицин или клиндамицин + аминогликозиды (гентамицин);
- клиндамицин + азтреонам;
- полусинтетические пенициллины:
  - тикарциллин/клавулановая кислота;
  - ампициллин/сульбактам;
  - аминопенициллины + аминогликозиды;
  - аугментин (разовая доза 1,2 г в/в 4 раза в день);
  - уназин (разовая доза 1,5 г в/м 4 раза в день);
  - пиперациллин;

##### альтернативные режимы:

- цефалоспорины:
  - цефутоксим;
  - цефотаксим;
  - цефокситин;
  - цефтриаксон;
  - цефоперазон;

в сочетании с нитроимидазолами (метрогил — разовая доза 0,5 г в/в 3 раза в день), аминогликозидами или линкомицином и клиндамицином;

- фторхинолоны (ципрофлоксацин или офлоксацин) в сочетании с метронидазолом, или с линкомицином, или клиндамицином;

- карбапенемы.

При поздних эндометритах необходимо дополнительное пероральное назначение доксицилина или макролидов (азитромицин, эритромицин).

При лечении эндометрита, развившегося после родов через естественные родовые пути, назначение пенициллинов или цефалоспоринов в сочетании с аминогликозидами повышает эффективность лечения до 95 %. При неэффективности дополнительно назначают средства, действующие на анаэробы, обычно клиндамицин или метронидазол, что увеличивает эффективность до 98 %. Эффективность данной терапии при эндометрите после кесарева сечения составляет лишь 61—78 % (Tai В. С. [и др.], 2003). В связи с этим зарубежные авторы на основании метаанализа (эффективность 86—100 %) предлагают использование сочетания внутривенного введения:

- клиндамицина — разовая доза 900 мг (интервал между введениями 8 ч);
- гентамицина — насыщающая доза 2 мг/кг, поддерживающая — 1,5—1,75 мг/кг.

Неоправданно широкое добавление аминогликозидов может привести к быстрому появлению резистентных форм бактерий и лишить акушерскую клинику важных резервных препаратов.

В последние годы внедрение в широкую клиническую практику полусинтетических пенициллинов и цефалоспоринов, имеющих бета-лактамное кольцо, привело к увеличению частоты выделения микроорганизмов, продуцирующих фермент бета-лактамазу. По современным данным, у родильниц с эндометритом примерно половина выделяемых из матки микроорганизмов, около 10—15 % аэробов и около 50 % анаэробов, способны выделять бета-лактамазу, гидролизующую бета-лактамное кольцо антибиотиков.

Для повышения эффективности антибиотикотерапии в отношении продуцирующих бета-лактамазу возбудителей рекомендуется применение комбинированных препаратов — полусинтетических пенициллинов (ампициллин, пиперациллин, тикарциллин, амоксициллин) с добавлением ингибитора бета-лактамазы — клавулановой кислоты, сульбактама, тазобактама, что расширяет их спектр и повышает эффективность. Эти антибиотики имеют спектр активности против аэробов, подобный аминогликозидам, и спектр активности против анаэробов, подобный клиндамицину или метронидазолу, но менее токсичны. Эффективность комбинированных препаратов в лечении эндометрита достигает 94 %.

Зарубежные авторы рекомендуют использовать имипенем (карбапенем), обладающий широким спектром действия на большинство микроорганизмов, вызывающих метрит. Его используют в комбинации с циластатином, который ингибирует ренальный метаболизм имипенема.

Эндометрит может быть вызван микоплазменной и хламидийной инфекциями, в этих случаях показаны тетрациклин, эритромицин.

Антибиотики поступают в грудное молоко, поэтому родильницам, кормящим грудью, противопоказаны стрептомицин, тетрациклин, рифампицин и левомицетин. На время лечения рекомендуется прекратить кормление ребенка грудью.

Классические принципы рациональной антибиотикотерапии:

- комбинация антибиотиков бактерицидного и бактериостатического действия недопустима;
- нельзя совместно использовать антибиотики со сходными побочными эффектами;
- использование ступенчатой терапии (переход на оральный прием антибактериального препарата, аналогичный по спектру действия с парентеральными формами):

- уменьшение риска катетер-ассоциированных инфекций;
- уменьшение осложнений инфузионной терапии;
- уменьшение стоимости лечения и стационарного этапа;
- раннюю оценку эффективности антибактериальной терапии можно проводить при помощи ежедневного определения в плазме родильницы биомаркера — прокальцитонина.

При нормализации температуры тела и редукции других, клинических и лабораторных, проявлений эндометрита антибактериальную терапию необходимо продолжать не менее 36—48 ч. Как показывают данные биопсии эндометрия, по окончании комплексного лечения у 40 % родильниц морфологические признаки эндометрита сохраняются при отсутствии клинических проявлений. При недостаточном лечении у 20 % пациенток возможны рецидивы эндометрита, которые обычно проявляются через 3—4 дня стертой клинической картиной заболевания. С другой стороны, продолжение введения антибиотиков более 36—48 ч после нормализации клинической картины необоснованно, так как ведет к неоправданным затратам на лечение, увеличивает токсичность лечебного курса, способствует культивации резистентных микроорганизмов. Таким образом, дальнейший пероральный прием препаратов не требуется, кроме случаев позднего послеродового эндометрита.

Основные причины неэффективности эмпирической антибактериальной терапии (АБТ):

- чувствительность микроорганизмов в ассоциациях к антибиотику ниже, чем в монокультуре;
- *Mycoplasma hominis* нередко входит в состав микробной ассоциации при ПЭ (устойчива к полусинтетическим пеницилинам и чувствительна к тетрациклинам);
- низкая активность антибиотика в очаге воспаления (выраженные ацидоз и гипоксия ухудшают фармакокинетику препарата);
- недостаточная концентрация антибиотика в пораженном органе (не приводит к гибели микроорганизмов, а способствует появлению резистентных штаммов):
  - резко снижена перфузия матки кровью (физиологический тромбоз, гиалинизация, эндофлебиты и эндартерииты маточных сосудов) и плотный фибриновый налет, т. е. полость матки при ПЭ похожа на полость абсцесса в хирургии;
  - антибактериальные препараты не проникают (нет сосудов) к микроорганизмам, персистирующим в остатках последа, задержавшихся в полости матки.

Для профилактики кандидоза и дисбактериоза в схему лечения включают нистатин по 500 000 ед 4 раза в сутки, леворин по 250 000 ед 4 раза в сутки, орунгал по 2 капсулы 2—3 дня.

После окончания антибактериальной терапии обязательно проводят коррекцию биоценоза влагалища и кишечника лечебными дозами пробиотиков (бифидо- и лактобактерин, «Ацилакт» по 10 доз 3 раза в день в течение 7—10 дней), стимуляторов роста нормальной микрофлоры кишечника («Хилак форте» по 40—60 капель 3 раза в день в течение недели), ферментов («Фестал», «Мезим форте» по 1—2 таблетки при каждом приеме пищи).

*Инфузионно-детоксикационная терапия.* Важную роль в достижении положительного эффекта играет такой компонент общего лечения, как инфузионная и детоксикационная терапия:

- нормализация гемодинамики;
- ликвидация гиповолемии (управляемая гемодилюция);
- улучшение микроциркуляции и тканевой перфузии;
- детоксикационный эффект.

Для устранения гиповолемии, осуществления детоксикации и коррекции сопутствующих нарушений коллоидно-осмотического состояния проводят многокомпонентную гидратационную терапию.

Принцип инфузионной терапии: парентерально вводят 20—25 мл жидкости на 1 кг массы тела в сутки, а при повышении температуры на 1 °С количество вводимой жидкости увеличивается на 5 мл на 1 кг массы. Объем и состав инфузионной терапии целесообразно сопоставлять с данными коллоидно-осмотического давления и показателями осмограммы. В среднем объем внутривенных вливаний в среднем составляет 2—2,5 л в сутки в течение 5 дней.

В качестве компонентов инфузионной терапии применяют:

- кристаллоиды и корректоры электролитного обмена (5 и 10 % растворы глюкозы, лактосоль, физиологический раствор, «Дисоль», «Ацесоль»), в тяжелых случаях — с добавлением препаратов калия («Панангин», 3 % раствор калия хлорида);
- плазмозамещающие коллоиды («Реополиглюкин», «Инфукол ГЭК» 6 или 10 %);
- белковые препараты (свежезамороженная плазма, 5, 10 и 20 % альбумин);
- препараты, улучшающие реологические свойства крови («Трентал» 200 мг, добавляя в инфузионные среды).

Для устранения расстройств водно-электролитного обмена показано введение раствора калия, количество которого регулируют в зависимости от его содержания в крови. При этом 10 % раствор калия хлорида предварительно разводят во всем количестве вводимой в течение 1 суток жидкости. При почечной недостаточности в связи с развитием гиперкалиемии его введение не показано. В этих случаях вводят внутривенно по 10—15 мл/сут 10 % раствора кальция хлорида и кальция глюконата. Метаболический ацидоз корректируют назначением 4 % раствора натрия гидрокарбоната в дозе 400—800 мл/сут в зависимости от глубины его выраженности.

При гиперонкотическом состоянии соотношение между коллоидными и кристаллоидными растворами должно составлять 1 : 2—1 : 3. При нормоонкотическом и гипоонкотическом состоянии это соотношение должно быть 1 : 1. В последнем случае предпочтение следует отдавать более концентрированным растворам альбумина.

Следует проводить контроль водно-электролитного баланса, принимая во внимание количество вводимой жидкости под контролем диуреза.

При снижении диуреза в комплекс лечебных мероприятий включают форсированный диурез. При нарушении выделительной функции почек осмодиуретики не эффективны. Возможно введение фуросемида («Лазикс»), «Эуфиллина». Противопоказанием для проведения форсированного диуреза является застой в малом круге кровообращения, отек легких на фоне нарушения гемодинамики, систолическое артериальное давление ниже 80 мм рт. ст.

Для пациента с инфекционно-воспалительными послеродовыми заболеваниями характерны выраженные процессы белкового катаболизма. В связи с этим большое значение в восстановлении обменных процессов, обеспечении транспортной и защитной функций крови, ликвидации микрососудистых нарушений у больных с тяжелыми формами эндометрита имеет восстановление белковых потерь. С этой целью показаны инфузии раствора альбумина, свежезамороженной плазмы.

*Утеротоническая терапия.* Учитывая, что при наличии ПЭ происходит нарушение сократительной активности миометрия, необходимо назначать сокращающие матку средства. Это также способствует лучшему оттоку лохий, сокращению раневой поверхности, уменьшает всасывание продуктов распада при воспалительном процессе. С этой целью целесообразно введение 1,0 мл (5 ед.) окситоцина внутримышечно 2—3 раза в день или внутривенно с 5—10 % раствором глюкозы 200 или с физиологическим раствором.

*Иммунотендулирующая терапия.* При длительно текущих, плохо поддающихся терапии тяжелых формах эндометрита для коррекции вторичного иммунодефицита целесообразно применение иммунных препаратов — «Тималин» по 10 мг ежедневно в течение 10 дней, ректальные свечи «Виферон» по 500 тыс. ед. 2 раза в день в течение 5 дней (в качестве локальной иммунотерапии применяют препараты, содержащие интерферон альфа-2b («Виферон» 500 000 МЕ по 1 суппозиторию 2 раза в сутки в течение 5–10 сут), «Декарис» 150 мг через 2 дня в течение 10 дней, лизоцим, левамизол, а также:

- индукторы эндогенного интерферона («Амиксин»);
- стимуляторы фагоцитоза («Метрогил», «Ликопид», рекомбинантные цитокины типа «Беталейкина»);
- пассивная иммунотерапия (гипериммунная стафилококковая плазма, стафилококковый анатоксин, полиглобулин из плазмы доноров иммунизированных стафилококковым анатоксином, стафилококковый гамма-глобулин).

*Метаболическая терапия.* Наличие инфекционного процесса и применение антибиотиков обычно приводят к снижению содержания витаминов, что является основанием для дополнительного их назначения родильницам с эндометритом (аскорбиновая кислота по 250–300 мг, витамины группы В—В<sub>6</sub> 50 мг). Применяются препараты, ускоряющие репаративные процессы: «Актовегин» по 5–10 мл внутривенно или «Солкосерил» по 4–6 мл внутривенно капельно в течение 5 дней. Активно применяется энзимотерапия («Вобэнзим»).

В связи со снижением глюкокортикоидной функции коры надпочечников показано назначение преднизолона. При длительном тяжелом течении локальных форм инфекции доза преднизолона составляет 60–80 мг в течение 3 сут, затем ее снижают. При сепсисе, особенно при септическом шоке, доза препарата в первые сутки может достигать 800–1200 мг, и в дальнейшем ее снижают под контролем диуреза и артериального давления.

Восстановление моторики кишечника (стимуляция функции кишечника для ликвидации желудочно-кишечной атонии — важного звена в профилактике II клинического варианта перитонита):

- очистительная клизма;
- прозерин;
- коррекция гипокалиемии;
- убретид;
- эпидуральная анальгезия;
- электростимуляция кишечника;
- назогастральный зонд.

*Антитромбофилическая терапия.* Развитие тяжелых инфекционных процессов в послеродовом периоде сопровождается нарушениями реологических и коагуляционных свойств крови, которые имеют тромбофилический характер и нередко выражаются в развитии хронической формы ДВС-синдрома, с учетом этого большое значение в лечении имеет систематическое применение антикоагулянтов и антиагрегантов, а в тяжелых случаях — также гепаринотерапии под контролем гемостазиограммы.

Как показали исследования В. И. Добровольского [и др.] (1986), А. Д. Макацария, даже при локальных проявлениях инфекции зафиксировано наличие хронической формы ДВС-синдрома с реальной гиперкоагуляцией и гиперагрегацией тромбоцитов, при генерализованной инфекции отмечаются подострая или острая его формы.

Улучшение микроциркуляции, системы гемостаза и тканевой перфузии:

- управляемая гемодилюция;
- антиагреганты («Курантил», «Трентал», «Аспирин»);

- гепаринотерапия (клексан, фраксипарин);
- ингибиторы протеаз (контрикал, гордокс);
- не прямые активаторы фибринолиза (но-шпа, эуфиллин).

Для устранения нарушений микроциркуляции и ДВС-синдрома показана гепаринотерапия, которая проводится до стойкого улучшения клинической картины заболевания и нормализации гемостазиологических показателей. Гепарин вводят подкожно или внутривенно капельно. Непрерывную перфузию проводят в суточной дозе 20 000–30 000 ед гепарина или по 5000 ед с интервалами в 4–6 ч. Подкожно целесообразно вводить 30 000 ед гепарина в 1 сут, возможно также подкожное введение мини-доз гепарина — по 2500–3000 ед через 4–6 ч. После окончания курса гепаринотерапии показано введение ингибиторов протеаз (трасилол, гордокс, контрикал).

*Десенсибилизирующая и антигистаминная терапия.* При ИВЗ в организме повышается содержание свободного гистамина и гистаминоподобных веществ. Кроме того, антибактериальная терапия также может сопровождаться аллергическими реакциями. В этой связи в комплекс терапии ПЭ рекомендуется включать противогистаминные препараты. Димедрол применяют по 0,05 г 2 раза в сутки внутрь или по 1 мл 1 % раствора 1–2 раза в сутки внутримышечно. Супрастин по 0,025 г 2 раза в сутки внутрь или по 1 мл 2 % раствора 1–2 раза в сутки внутримышечно. Показано назначение десенсибилизирующих средств (препаратов кальция).

*Экстракорпоральные методы детоксикации.* Метаболические изменения в тканях матки (сдвиг pH, снижение  $PO_2$ ), а также преобладание анаэробной флоры среди возбудителей эндометрита делает обоснованным применение гипербарической оксигенации (ГБО), которая дает также утеротонический и иммуностимулирующий эффекты, усиливает процессы регенерации, что позволяет в значительной степени уменьшить объем проводимой медикаментозной терапии.

При тяжелых формах ПЭ возможно применение плазмафереза. Основным механизмом его лечебного действия считается удаление патологических ингредиентов плазмы, криоглобулинов, микробов и их токсинов. Кроме того, отмечается выраженное положительное влияние на систему гемостаза, реологические свойства крови, состояние иммунной системы, что в значительной степени улучшает течение послеродового периода у женщин с ПЭ и ускоряет репаративные процессы в матке.

*Физиотерапия в стадии ремиссии.* Помогает разумно уменьшить медикаментозную нагрузку без удлинения сроков госпитализации и снижения конечного результата, избежать развития аллергических и других побочных влияний медикаментов на организм родильницы и новорожденного.

Противопоказания к применению лечебных физических факторов в послеродовом периоде:

- тяжелое общее состояние родильницы;
- температура тела выше 38 °С.

От применения лечебных физических факторов следует воздержаться при опасности диссеминации патологического процесса.

Рекомендуемые процедуры:

- электрофорез цинка синусоидальным модулированным током. Ежедневно 1 или 2 (предпочтительнее) раза в день, курс 8 процедур;
- лазерное облучение обладает следующими благоприятными свойствами: обще-стимулирующим, противовоспалительным, анальгетическим, иммуностимулирующим, способствует нормализации микроциркуляции, уменьшает внутриклеточный и интерстициальный отек тканей, стимулирует обменные процессы и местные факторы защиты, уменьшает патогенность отдельных штаммов микроорганизмов, расширяет спектр чувствительности микроорганизмов к антибиотикам;



- интерференционные токи. Ежедневно 2 раза в день, курс 8 процедур. Интерференционные токи низкой частоты обладают отчетливым, быстро наступающим болеутоляющим действием, улучшают функциональное состояние нервно-мышечной системы и периферического кровообращения, способствуют расширению сосудов, ускорению и улучшению обмена веществ. Кроме того, обеспечивается быстрая резорбция отеков различного происхождения, в том числе и травматического;
- импульсные токи низкой частоты, гальванизацию области молочных желез, постоянное магнитное поле низкой частоты рекомендуется применять после купирования воспалительной реакции организма с целью ранней реабилитации, устранения астенического состояния, для усиления сократительной способности матки.

В последнее время все более широкое распространение приобретает иглорефлексотерапия. Доказано ее благоприятное влияние на систему гемостаза у рожениц с ПЭ, отмечены положительное влияние на состояние активности факторов неспецифической резистентности организма, иммуностимулирующий эффект.

**Местное лечение.** Послеродовый эндометрит представляет собой специфический вариант раневой инфекции, который характеризуется наличием обширного очага поражения — внутренней поверхности матки. Поэтому для эффективного лечения наряду с применением общих терапевтических мероприятий большое значение имеет местное воздействие на очаг воспаления в матке.

Местная терапия эндометрита включает следующие мероприятия:

- аспирационно-промывное дренирование полости матки растворами антисептиков для эвакуации из полости матки свертков крови и раневого детрита. Продолжительность курса не менее 3 сут;
- длительное проточное промывание полости матки охлажденным раствором раневого антисептика с помощью приточной и дренажной трубок (по: Уткин В. М. [и др.], 1989). В. Н. Серов [и др.] (1989) предлагают использовать для этих целей двухпросветный катетер. Перфузионное давление не должно превышать 20 см вод. ст., температура раствора 12 ... 15 °С;
- введение в полость матки антисептических многокомпонентных мазей на гидрофильной основе (диоксидин, полиэтиленгликоль, левомиколь). Антимикробное действие этих комбинированных препаратов связано с включением в их состав антибиотиков широкого спектра действия или антисептиков, активность которых в десятки раз усиливается гидрофильной основой мази (Исаева А. Д. [и др.], 1989);
- активная тактика ведения эндометрита. Этот метод лечения значительно расширился благодаря внедрению в акушерскую практику ультразвукового сканирования и гистероскопии. По мнению А. П. Никонова, А. С. Анкирской (1991), А. Н. Стрижакова [и др.] (1991), при наличии патологических включений в полости матки (задержка выделений, свертков крови, остатки децидуальной, плацентарной ткани, инфицированного кетгута) показаны хирургические методы лечения эндометрита (вакуум-аспирация маточного содержимого, кюретаж, гистерорезектоскопия). Использование этих методов способствует не только удалению из матки патологического субстрата, но и значительному снижению уровня бактериальной обсемененности.

При незначительном расширении полости матки можно ограничиться расширением цервикального канала для создания надежного оттока содержимого. Предварительно внутримышечно вводят спазмолитик (но-шпа) и анальгетик (анальгин).

*Лаваж.* Промывание полости матки охлажденными растворами антисептиков при ПЭ рекомендуется для уменьшения всасывания продуктов распада и токсинов при выраженных нарушениях процессов инволюции, наличии обильных и гноевидных выделений или при задержке последних. Процедуру выполняют не ранее чем через 4—5 дней после родов через естественные родовые пути и через 5—6 дней после кесарева сечения.

Противопоказаниями для промывания полости матки являются:

- ПЭ после кесарева сечения с признаками несостоятельности шва на матке;
- начинающийся или развивающийся перитонит;
- наличие ИВЗ в области малого таза за пределами матки;
- крайне тяжелое общее состояние пациентки, септический шок.

Перед началом проведения процедуры роженицу укладывают на гинекологическое кресло; производят обработку наружных половых органов; шейку матки обнажают при помощи зеркал, обрабатывают раствором хлоргексидина; специальным аспирационным устройством отсасывают содержимое полости матки для бактериологического исследования; проводят осторожное зондирование для определения длины полости матки; дренажную и приточную трубки, соединенные вместе, вводят через цервикальный канал в полость матки. Важно, чтобы приточная трубка была введена до дна матки, что способствует полноценному и равномерному орошению поверхности эндометрия. У больных с ПЭ после кесарева сечения трубки следует проводить с особой осторожностью по задней стенке матки, чтобы не повредить швы в области нижнего сегмента. После введения приточной трубки до дна матки отверстия для оттока на дренажной трубке должны располагаться выше области внутреннего зева. Для охлаждения стерильных растворов антисептиков (физиологический раствор с добавлением 10—20 мл 1 % раствора диоксида, гипохлорит натрия и др.) флакон за 2—3 ч до использования помещают в морозильную камеру до образования в нем первых кристаллов льда, что свидетельствует о снижении в нем температуры до +4 °С. Первую порцию охлажденного раствора вводят струйно в течение 20 мин для быстрого удаления жидкого содержимого полости матки и достижения гипотермического эффекта. После просветления промывной жидкости скорость введения раствора устанавливают до 10 мл/мин. На одну процедуру требуется 1,5—2,5 л раствора. Общая длительность промывания составляет 1,5—2 ч. В процессе проведения процедуры следует контролировать общее состояние пациентки и показатели гемодинамики (пульс, артериальное давление).

Необходимо постоянно следить за свободным оттоком жидкости из полости матки. После окончания введения раствора через приточную трубку в полость матки можно ввести разовую дозу применяемого у данной пациентки антибиотика с новокаином (0,25 % раствор) или с 0,9 % хлоридом натрия, затем внутривенно вводят сокращающие средства (0,02 % метилэргометрин 1 мл, разведенный в 20 мл изотонического раствора хлорида натрия).

При эндометрите на фоне условно чистой полости матки, а также у женщин с частичной несостоятельностью шва на матке после кесарева сечения проводят курс лаважей растворами антисептиков в объеме 1200 мл, после чего в полость матки вводят 5—10 мл (в зависимости от объема полости) подогретой до 30—37 °С лечебной мази на гидрофильной основе (диоксиколь, левомеколь) с помощью металлического или резинового катетера и обычного стерильного шприца. Манипуляции проводятся 1 раз в сутки в течение 4—5 дней.

Применение данной методики ведет к нормализации температуры или значительному снижению гипертермии, исчезновению гнойной примеси в лохиях, улучшению

картины периферической крови в течение первых 2—3 дней лечения в 72,7 % наблюдений.

Общий курс составляет от 2—3 до 5 процедур, которые можно проводить ежедневно или после 3-й процедуры — через день. На фоне промывания полости матки в ряде наблюдений достаточным бывает применение только 3—5-дневного курса антибактериальной терапии антибиотиками-синергистами. Основными критериями для решения вопроса об отмене процедуры являются: улучшение самочувствия больной, уменьшение тахикардии, нормализация температуры тела, показателей со стороны крови, прекращение болезненности и прогрессирующее сокращение матки. После отмены промывания родильнице продолжают проводить общеукрепляющую и неспецифическую противовоспалительную терапию в течение 3—5 дней. Отсутствие рецидива заболевания, прогрессирующее улучшение состояния больной, исчезновение местных проявлений воспалительного процесса на фоне нормализации лабораторных показателей свидетельствует о выздоровлении.

Альтернативой длительному проточному промыванию полости матки при эндометрите после родов может служить внутриматочная инфузия гелевых сорбентов, с успехом использующихся также в лечении гнойных ран мягких тканей (Битюкова В. В., 1995). Механизм действия этих препаратов обусловлен их адгезивными и сорбционными свойствами, протекторной ролью, что уменьшает воспалительную реакцию, улучшает местное кровообращение и способствует заживлению.

Т. А. Кузнецова [и др.] (1997) показали эффективность местного лечения эндометрита иммозимом в комплексе с антисептиками (при отсутствии кровянистых выделений). Иммозим представляет собой препарат иммобилизованных протеолитических ферментов. Протеолитические ферменты, не оказывая непосредственного антимикробного действия и в то же время способствуя лизису некротических тканей и элиминации их из очага воспаления, ликвидируют условия для роста и размножения микроорганизмов, а также улучшают контакт антибактериальных препаратов с микробной клеткой. В отличие от нативных протеиназ иммозим не оказывает аллергизирующего и местнораздражающего действия, длительно не инактивируется при применении (вследствие отсутствия аутолиза), малочувствителен ко многим физическим и химическим факторам. При эндометрите на фоне децидуального некроза удаляют ткани с помощью вакуум-аспирации с последующим промыванием полости матки холодными растворами антисептиков.

*Хирургическая санация.* При задержке остатков последа в матке и их инфицировании возникает опасность поступления в организм больной из очага инфекции токсинов и биологически активных веществ, способствующих нарастанию интоксикации и утяжелению течения заболевания. В этом случае прибегают к хирургическому удалению тканей (вакуум-аспирация и выскабливание полости матки) под контролем гистероскопии. Удаление частей последа целесообразно проводить у больных с ограниченным воспалительным процессом, пока инфекция находится в пределах матки. При более широкой распространенности процесса и генерализации инфекции инструментальное воздействие противопоказано. Удаление частей последа проводят под общим обезболиванием, под контролем гистероскопии, на фоне комплексного применения антибиотиков, инфузионной, дезинтоксикационной и десенсибилизирующей терапии.

До настоящего времени неизменным остается правило опорожнения гнойного очага. Метод опорожнения зависит от локализации очага. Это может быть экстирпация матки при перитоните, панметрите, некротическом эндометрите, неэффективной

консервативной терапии инфекционно-токсического шока и сепсиса с почечно-печеночной недостаточностью; ревизия и дренирование раны при нагноении послеоперационного шва; пункция при пельвиоперитоните и т. д.

Для лечения абсцесса прямокишечно-маточного углубления используют ультразвуковую мини-хирургию — визуальный кульдоцентез. При полной несостоятельности шва на матке и/или выявлении абсцесса в этой области после кесарева сечения показано срочное хирургическое лечение, экстирпация матки с трубами и дренирование брюшной полости.

Эффективность комплексной интенсивной терапии ПЭ следует оценивать не ранее чем через 7 сут после начала лечения. При отсутствии эффективности проводимой терапии даже на фоне удовлетворительного самочувствия пациентки, но сохраняющихся клинико-лабораторных признаках воспаления необходимо решать вопрос об удалении матки.

### ПРОФИЛАКТИКА

Своевременная диагностика и лечение послеродового эндометрита составляют основу профилактики септического процесса у родильниц.

Частота эндометрита после кесарева сечения во многом зависит от техники выполнения операции. Риск развития эндометрита после родов составляет менее 3 %, поэтому нет доказательств необходимости проведения профилактики.

## Раневая инфекция (инфекция области хирургического вмешательства)

4.2

### ОБЩИЕ ПОЛОЖЕНИЯ

Инфекция хирургической акушерской раны (инфицированные после родов швы передней брюшной стенки после кесарева сечения — 0 86.0) занимает особое место в структуре хирургической раневой инфекции. Лечение ран в акушерстве имеет свои особенности, хотя общие закономерности раневого процесса не зависят от локализации ран и характера повреждения. Несмотря на совершенствование мер инфекционного контроля в акушерстве, проблема инфекционных осложнений в послеоперационном периоде продолжает оставаться актуальной вплоть до настоящего времени. Частота возникновения ИОХВ после кесарева сечения варьирует, по данным зарубежных авторов, от 5 (после плановой операции) до 15 % (после экстренной). При этом около  $\frac{2}{3}$  из них локализируются в области разреза передней брюшной стенки (поверхностная и глубокая ИОХВ), и лишь  $\frac{1}{3}$  затрагивает оперированную матку (ИОХВ органа/полости).

По данным Национальной системы наблюдения за нозокомиальными инфекциями центров по контролю и профилактике заболеваний США (NNIS CDC), ИОХВ являются вторыми по частоте (20 %) и третьими по затратам среди всех нозокомиальных инфекций и составляют 38—40 % случаев хирургической раневой инфекции.

Общепринятый в настоящее время термин для обозначения инфекционных осложнений в зоне оперативного вмешательства — «инфекции области хирургического вмешательства» (ИОХВ, Surgical Site Infections, SSI) — введен в практику CDC в 1992 г., ими же разработаны классификация ИОХВ и определяющие критерии. Под ИОХВ понимают инфекцию области хирургического разреза, органа или полости, возникающую в течение первых 30 дней послеоперационного периода (при наличии им-

плантата — до года). Поскольку при абдоминальном родоразрешении накладывают швы на матку и ткани передней брюшной стенки, почти все акушерские операции могут быть отнесены к вмешательствам с оставлением инородных тел — имплантов, являющихся источником инфицирования.

ИОХВ сопровождаются развитием симптоматики локальной и нередко системной воспалительной реакции, гнойным отделяемым из раны при спонтанном расхождении ее краев или намеренном ее открытии хирургом. В зависимости от глубины поражения и вовлеченных анатомических структур выделяют:

- поверхностные ИОХВ разреза (кожа, подкожная клетчатка);
- глубокие ИОХВ разреза (фасция, мышцы);
- ИОХВ органа/полости (послеоперационный метроэндомиометрит).

Привычные для отечественного здравоохранения термины «хирургическая раневая инфекция», «послеоперационная инфекция», «послеоперационное осложнение» и т. п. являются либо слишком широкими (послеоперационные инфекции могут включать, например, ИВЛ-ассоциированные пневмонии, возникающие у оперированных пациентов в отделении реанимации, а послеоперационные осложнения подразумевают осложнения самой различной природы, необязательно инфекционного происхождения), либо слишком узкими: развившийся после абдоминального родоразрешения перитонит трудно назвать раневой инфекцией и т. п.

Родильницы с ИОХВ подлежат переводу в наблюдательное отделение.

Профилактика раневой инфекции заключается в рациональном ведении родов, послеродового и периперационного периодов, соблюдении асептики и антисептики.

## ■ ПОВЕРХНОСТНАЯ И ГЛУБОКАЯ ИОХВ ПЕРЕДНЕЙ БРЮШНОЙ СТЕНКИ ПОСЛЕ КЕСАРЕВА СЕЧЕНИЯ

По нашим данным (за 2017 г.), частота раневой инфекции передней брюшной стенки после кесарева сечения составила 3,6 %.

### ЭТИОЛОГИЯ

Раневая инфекция брюшной стенки после кесарева сечения, как правило, вызывается условно-патогенной микрофлорой. Анализ ее видового состава показывает, что в большинстве посевов из инфицированной раны передней брюшной стенки после кесарева сечения обнаруживается рост стафилококков (35 %), при этом из них от 37 до 60 % приходится на *S. aureus* и *CNS*. Реже в материале из раны встречаются бактерии семейства *Enterobacteriaceae* (11—28 %), *Enterococcus spp.* (15 %), а также анаэробные микроорганизмы (9 %).

Основным возбудителем целлюлита является *S. pyogenes*; фасциита — *S. pyogenes*, *S. aureus* и анаэробные возбудители; миозита — *S. aureus*; мионекроза — *B. fragilis*, *Clostridium spp.*

Бактериологическое исследование отделяемого из ран, полученного при пункции послеоперационных сером, показало преобладание эпидермального и золотистого стафилококков.

Критическим уровнем численности бактерий в ране для большинства микроорганизмов является  $10^5$  бактерий в 1 г ткани. Если количество бактерий в ране ниже этого уровня (за исключением  $\beta$ -гемолитических стрептококков), как правило, имеет место нормальное раневое заживление. Если же содержание бактерий превышает этот уро-

вень, наблюдается расстройство процесса раневого заживления. Ингибирование процесса заживления при высоком содержании бактерий в ране происходит вследствие активности бактериальных протеаз. Это может быть также обусловлено наличием факторов вирулентности, выделяемых специфическими видами микробов, которые блокируют раневое заживление.

Однако само по себе наличие патогенной микрофлоры в ране еще не является первостепенным условием развития гнойных осложнений. К этому также ведут так называемые предрасполагающие факторы (факторы риска).

## ПАТОФИЗИОЛОГИЯ

Раневой процесс — это совокупность последовательных изменений, происходящих в ране и связанных с ними реакций всего организма.

По мнению Н. Ф. Камаева (2009), развитие раневой инфекции в послеоперационной ране следует разделить на ряд периодов.

1. Ранний период, продолжительность которого составляет около 12 ч, характеризуется покраснением кожи в области шва и болезненностью. Несмотря на слабую выраженность воспалительной реакции в этот период, цитологические и гистохимические исследования подтверждают наличие первоначальных признаков воспаления. Отделяемое из раны отсутствует.

2. Дегенеративно-воспалительный период (т. е. гнойная рана) продолжается в среднем около недели. В это время происходят глубокие воспалительные и дегенеративные изменения тканей. Появляется гнойный экссудат в ране, происходит распад некротических тканей, становится выраженным воспалительный отек краев раны.

3. Регенеративный период продолжается в среднем 30 дней при условии, если заживление происходит вторичным натяжением в чистом виде. При наложении вторичных швов этот период укорачивается.

Гнойные раны, образующиеся после вскрытия флегмон, абсцессов относятся к первичным, нагноившиеся операционные раны считаются вторичными. Гнойные раны развиваются по общим законам воспаления, их заживление проходит с определенной последовательностью (стадийностью). Раневой процесс предполагает разрешение воспаления, и затем заживление раны в результате регенерации — восстановления утраченных тканей.

Течение заживления раны имеет различный характер в зависимости от бактериального агента. Собственные наблюдения позволили нам прийти к выводу, что при стафилококковом характере поражения гнойные процессы выражены бурно, протекают с выраженной симптоматикой нагноения и интоксикации. Вялое течение воспаления, но с обширными очагами некроза наблюдается при инфицировании ран кишечной палочкой и протеем. Для синегнойной инфекции характерно выраженное нарушение общего состояния организма. При стрептококковой инфекции — воспалительный инфильтрат с отчетливой гиперемией кожи. У родильниц, у которых в возникновении послеоперационной гнойной раны принимала участие в основном анаэробная неклостридиальная флора, наблюдалось стертое течение раневой инфекции.

Во многих случаях нагноение сопровождается инфекцией матки. Микробная инфекция раны часто та же, что и инфекция амниотической жидкости.

## ФАКТОРЫ РИСКА

Приведем характеристики пациента и операции, которые могут влиять на риск развития инфекционных осложнений со стороны раны на передней брюшной стенке:

**пациент:**

- возраст;
- курение (употребление никотина замедляет первичное заживление раны);
- характер питания (белково-калорийная недостаточность связана с повышенным риском развития нозокомиальной инфекции и замедленной динамикой заживления раны);
- сахарный диабет (гипергликемия в периоперационном периоде);
- ожирение (неблагоприятные условия заживления швов при поперечном надлобковом разрезе, метаболический синдром и др.);
- сопутствующие инфекции иной локализации (в первую очередь длительный безводный период, хориоамнионит и эндометрит);
- колонизация микроорганизмами (предоперационная колонизация полости носа *S. aureus*);
- изменения свертывающей системы крови (гипокоагуляция) и прием антиагрегантов и антикоагулянтов;
- снижение иммунного ответа;
- лечение противовоспалительными стероидами (резкое угнетение фазы воспаления, что, в свою очередь, значительно нарушает фибропластию и ангиогенез);
- продолжительность пребывания в стационаре перед операцией;

**операция:**

- продолжительность обработки рук хирурга;
- инфицированный, или «колонизированный», хирургический персонал;
- антисептика кожи;
- бритье перед операцией;
- подготовка кожи перед операцией;
- продолжительное или экстренное хирургическое вмешательство;
- антимикробная профилактика;
- инородный материал в области хирургического вмешательства;
- попадание мекония в операционную рану;
- хирургические дренажи;
- травматичное проведение операции (хирургическая техника);
- нарушение гемостаза (недостаточный хирургический гемостаз) и, как следствие, образование гематом и их нагноение;
- недостаточная облитерация мертвого пространства.

Важным фактором в развитии послеоперационных осложнений является качество шовного материала. При наличии нити для развития инфекции необходимо в 10 000 раз меньшее количество патогенов, чем при отсутствии инородного тела (шовной нити). Известно, что синтетические нити контаминируются существенно меньше, чем натуральные (кетгут, шелк). Однако даже наиболее инертный шовный материал в контаминированной ране усиливает риск инфекции. Лигатурные воспалительные процессы обычно протекают с образованием небольших гнойных полостей, окруженных массивной инфильтрацией. В литературе описан случай нагноения раны, обусловленного кетгутом (инфекционно-аллергические проявления).

Доказано, что надежными предикторами риска возникновения раневой инфекции брюшной стенки после кесарева сечения являются три группы факторов:

- 1) определяющие степень внутренней контаминации области хирургического вмешательства (рана, классифицированная как контаминированная, или грязная);
- 2) влияющие на продолжительность операции ( $\geq 2$  ч);
- 3) показатели восприимчивости макроорганизма (операция выполнялась у пациентки, имевшей в день выписки  $\geq 3$  диагнозов).

## КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Клинические осложнения заживления раны проявляются в виде ее нагноения или расхождения краев.

Клиническая картина нагноения раны отражает процесс развития местной гнойной инфекции, при которой общая реакция организма пропорциональна распространенности и характеру местного процесса. Следует отметить, что вследствие изменения иммунорезистентности организма, тяжелых сопутствующих экстрагенитальных заболеваний, на фоне массивной антибактериальной терапии раневая инфекция может протекать атипично, т. е. местные и общие изменения могут быть выражены незначительно. Несмотря на скудность клинических симптомов, нагноительный процесс может быть обширным и нередко выявляется уже при развитии массивных затеков или резком ухудшении состояния больной.

Нагноение послеоперационной раны передней брюшной стенки после абдоминального родоразрешения чаще всего (по данным литературы, у 65—70 % больных) возникает на 5—7-е сутки после операции. Причем течение раневой инфекции у большинства родильниц характеризуется несоответствием незначительных клинических симптомов степени инфекционного процесса в мягких тканях при хирургической ревизии раны. У трети родильниц классическое проявление раневой инфекции заключается в повышении температуры тела, появлении боли в области послеоперационного шва с инфильтрацией, гипертермией и гиперемией кожных покровов, имеющих различную степень распространения. Отмечается болезненность краев раны при пальпации и появление гнойного отделяемого. Температура тела стойко держится на уровне 38—39 °С, температурная кривая часто приобретает гектический характер.

Изменения общего состояния родильницы: повышение температуры, гематологические и иммунологические сдвиги, при этом есть проявление «резорбтивной лихорадки», по Л. И. Бубличенко, или «системной воспалительной реакции», исходя из современной трактовки. Они обусловлены всасыванием токсичных продуктов из раны; подобное состояние следует дифференцировать с сепсисом.

У незначительного числа (около 3 %) родильниц имеет место острое начало и прогрессирующее течение раневой инфекции, выражающееся в резком отеке подкожной жировой клетчатки без четких контуров с быстрыми последующими вторичными некротическими изменениями кожи.

При распространении воспалительного экссудата по подкожно-жировой клетчатке и рыхлым клетчаточным пространствам формируется целлюлит (флегмона). Клиническая картина характеризуется быстрым появлением и распространением болезненной припухлости, разлитым покраснением кожи над ней, высокой температурой (до 40 °С). Припухлость на передней брюшной стенке представляет собой плотный инфильтрат, который затем размягчается, иногда появляется флюктуация. Процесс может быстро прогрессировать, захватывая обширные участки клетчатки и сопровождаться тяжелой интоксикацией.

При выраженном воспалительном процессе изменяются показатели крови. Исследование гемограммы позволяет выявить нарастание СОЭ, увеличение числа лейкоцитов, сдвиг лейкоцитарной формулы влево, лимфопению. Диагностическую помощь оказывает исследование лейкоцитарного индекса инфильтрации, характеризующего наличие или отсутствие инфильтратов в мягких тканях или внутриполостных. При гладком послеоперационном течении его величина в среднем составляет  $0,6 \pm 0,09$ . Если лейкоцитарный индекс инфильтрации превышает 1,4, как правило, возникают осложнения (Кальф-Калиф Я. Я., 1972).



В табл. 4.12 приведены основные клинические признаки осложненного и неосложненного течения раневого процесса.

Таблица 4.12. Дифференциально-диагностические признаки заживления раны первичным натяжением при неосложненном течении раневого процесса и при нагноении раны

Критерий оценки	Нормальное, неосложненное заживление	Заживление, осложненное развитием нагноения
<i>Общие признаки</i>		
Общее состояние	Незначительное ухудшение после операции, нормализация ко 2–3-му дню, сон не нарушен	Улучшение не наступает, слабость, недомогание, из-за боли нарушен сон
Боль	Умеренная, ноющая, ко 2–3-му дню исчезает	Интенсивная, часто пульсирующая, без динамики
Температура	Подъем после операции до 37,5–38 °С, нормализация со 2–3-го дня	Повышение до 38–39 °С или стойкий субфебрилитет
Общий анализ крови	Полная нормализация к 6–7-му дню	Изменения нарастают, нет положительной динамики
ЛИИ	< 1,4	> 1,4
Лимфангит, лимфаденит	Нет	Часто
<i>Местные признаки</i>		
Гиперемия	Незначительная, быстро разрешается	Умеренная или выраженная без положительной динамики
Отечность	Незначительная, быстро разрешается	Умеренная или выраженная, часто нарастает
Инфильтрация	Незначительная, быстро разрешается	Умеренная или выраженная, определяются глубокие инфильтраты
Отделяемое	Практически нет	Серозный экссудат быстро переходит в гнойный

Расхождение краев раны (несостоятельность раны) наблюдается редко. Отмечается отхождение гнойного отделяемого через разошедшиеся гнойные края раны. При этом образуется открытая рана с фибринозным налетом на стенках и незначительным количеством серозного или серозно-геморрагического отделяемого, в основном без признаков гранулирования.

Характерным признаком раневой инфекции служит появление гнойного отделяемого из раны. При наличии серозного отделяемого на фоне признаков воспаления говорят о воспалительном инфильтрате.

Возникновению раневой инфекции после кесарева сечения часто предшествуют клинические проявления эндометрита.

### ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА

- Эндометрит (возможность раневой инфекции следует всегда учитывать у пациенток с эндометритом, у которых антибактериальная терапия оказывается неэффективной);
- флегмона;
- абсцесс передней брюшной стенки;
- абсцесс в малом тазу;
- септический тромбофлебит вен малого таза;
- мастит;
- резистентность микроорганизмов к применяемому антибиотику;
- некротизирующий фасциит.

### МЕТОДЫ ДИАГНОСТИКИ

Диагноз раневой инфекции является клиническим диагнозом, который обычно ставится на основании результатов осмотра послеоперационной раны у лихорадящих пациенток:

- эритема кожи и наличие отека в области шва;
- локальная болезненность (боль часто пульсирующего, дергающего характера) и гипертермия раны при пальпации;
- наличие гноя при зондировании краев раны (однако в некоторых случаях обширной флегмоны гной в рану может не выделяться).

Изменяется картина крови (лейкоцитоз, палочкоядерный сдвиг, лимфопения, анемия, тромбоцитопения, повышение СОЭ), протеинограмма и гемостазиограмма.

Классические клинические признаки гнойного процесса в ране брюшной стенки наблюдаются только в 30 %, а физикальные методы оценки изменений в области раны — визуальный осмотр и пальпация — субъективны и далеко не всегда позволяют дифференцировать характер осложнения. Поэтому для уточнения диагноза необходимо проведение дополнительных инструментальных методов исследования.

В настоящее время диагностика располагает широким набором методов визуализации. Ультразвуковое исследование, благодаря своей информативности, неинвазивности, быстроте выполнения, возможности неоднократного выполнения, занимает одно из ведущих мест.

Раневой инфекции часто предшествуют локальные скопления жидкости (гематомы, серомы) по ходу разреза брюшной стенки и нагноение. Преобладает подкожная и подапоневротическая локализация патологических образований. Для предотвращения нагноений необходима своевременная диагностика и тщательное удаление скопившегося раневого детрита. Ультрасонографическое исследование послеоперацион-

ной раны позволяет диагностировать развития осложнений в период отсутствия их клинических проявлений, что дает возможность своевременно предупредить их прогрессирование с помощью мер, направленных на эвакуацию раневого содержимого.

Для изучения регионарной гемодинамики в зоне репаративной регенерации используется методика ультразвукового исследования с применением энергетического и цветового доплеровского картирования кровотока. При проведении эхографии передней брюшной стенки отчетливо визуализируются изменения со стороны мягких тканей в виде отека подкожной клетчатки, который эхографически проявляется утолщением и неоднородностью структуры. Акустическим признаком инфильтрации тканей передней брюшной стенки является локальное снижение уровня звукопроводимости. При переходе в режим цветовой доплерографии и в режиме энергодоплера в области репарации визуализируются единичные тонкостенные сосуды, наблюдается усиление сосудистого рисунка, характерное для начала воспалительной реакции. В дальнейшем начинают определяться инфильтрат в подкожной жировой клетчатке, выраженный отек по ходу послеоперационной раны с признаками лимфостаза и наличие воспалительного инфильтрата под апоневрозом.

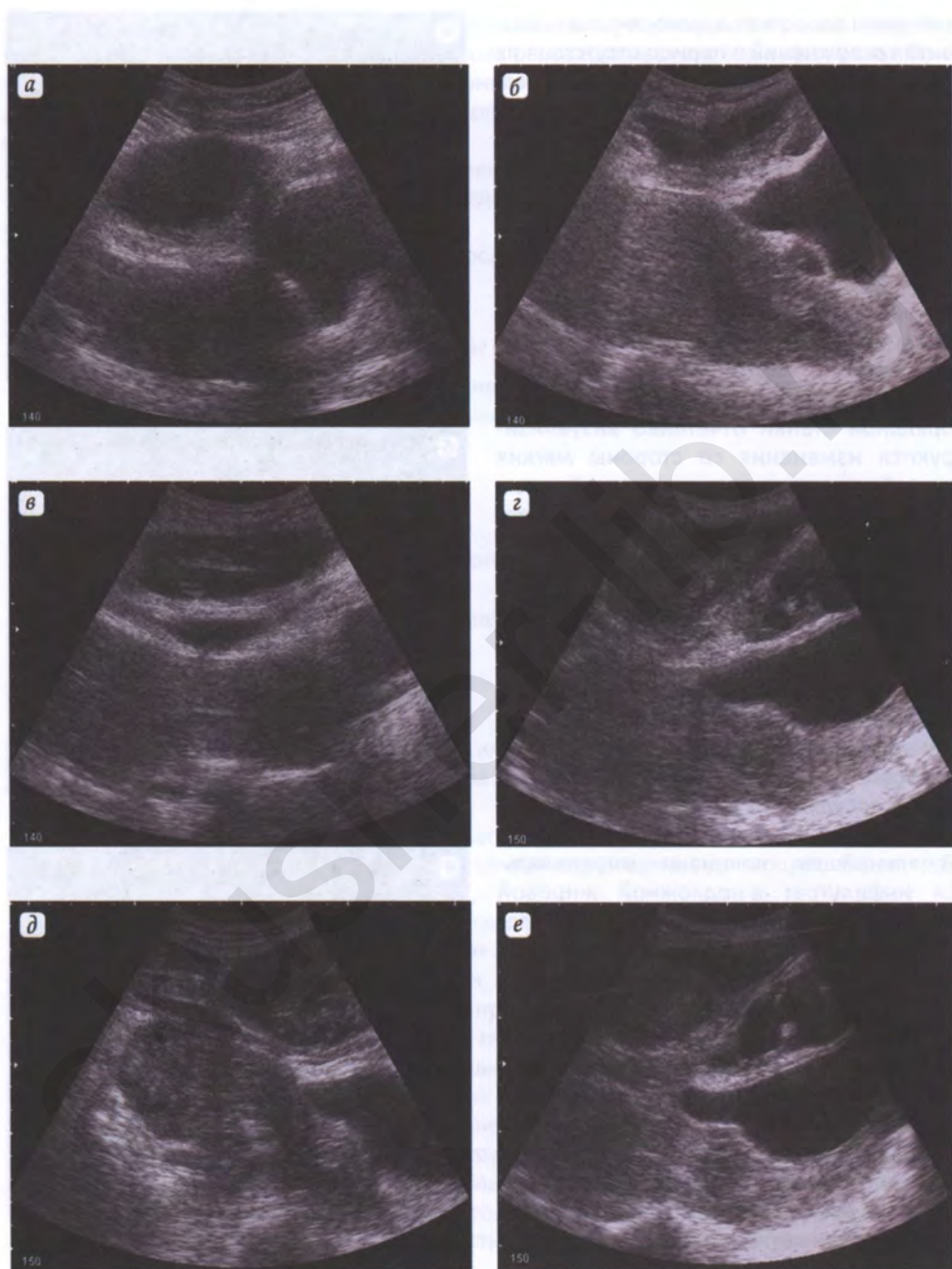
При проведении энергетического и цветового доплеровского картирования кровотока мягких тканей визуализируются множественные, крупные, кровенаполненные, хаотично расположенные сосуды в подкожном слое, что свидетельствует о продолжающемся выраженном воспалительном процессе.

Гематомы подкожной клетчатки определяются в виде образований округлой, реже вытянутой формы, анэхогенной или смешанной структуры (рис. 4.43). Подапоневроти́ческая гематома имеет неправильную вытянутую форму (рис. 4.44).



**Рис. 4.43.** Варианты эхографической картины надапоневроти́ческой гематомы (3-и сутки пуэрперия, продольное ТА-сканирование):

а-в — локализация в подкожной жировой клетчатке



**Рис. 4.44.** Варианты эхографической картины подапоневротической гематомы (3-и сутки пуэрперия, продольное ТА-сканирование):

*а* — солитарная гематома под апоневрозом; *б-е* — сочетание над- и подапоневротической локализации

Серома отображается при УЗИ-сканировании отграниченным четким гипоэхогенным/анэхогенным образованием округлой или овальной формы с неровными контурами (рис. 4.45). Однородная структура образования чаще характерна для серомы, неоднородная — для гематомы. Клинически значимые скопления серозной жидкости в диаметре превышают 30 мм. Подобные серомы, на наш взгляд, требуют активной лечебной тактики.

Нагноившаяся гематома (абсцесс) характеризуется полиморфизмом, повышенной эхогенностью контуров образований, иногда она представлена мелкозернистым содержимым, наличием газа. Звукопроводимость абсцесса может быть как повышенной, так и пониженной, что зависит от длительности течения патологического процесса и характера возбудителя (наличие газа в полости абсцесса). В ряде наблюдений эхографический полиморфизм абсцесса не позволяет отличить ранние стадии его формирования от асептических процессов организации сгустка в гематоме. Однако при сопоставлении клинических данных и эхографических признаков инфильтрации тканей с выявлением полостного образования брюшной стенки точность эхографии в диагностике абсцесса составляет 81 % (Баев О. Р., 1998). После диагностирования абсцесса лечебная тактика всегда оперативная (вскрытие, опорожнение и дренирование его полости).

Микробиологическое исследование раневого отделяемого и окраска его по Граму рутинно не проводятся, что связано с тем, что результаты этих методов исследования редко влияют на выбор антибиотика и длительность антибактериальной терапии.

При подозрении на некротизирующий фасциит должно быть проведено гистологическое исследование замороженных срезов биоптата краев раны.



**Рис. 4.45.** Эхографическая картина серомы и лигатурного свища (3-и сутки пуэрперия, продольное ТА-сканирование):

а-в — разные степени увеличения тканей передней брюшной стенки

## ПОСЛЕОПЕРАЦИОННЫЕ РАНЕВЫЕ ОСЛОЖНЕНИЯ

Наиболее частыми госпитальными осложнениями раневой инфекции (осложнения в заживлении операционной раны) после кесарева сечения являются:

- воспалительный инфильтрат;
- нагноение раны;
- серома;
- лигатурные свищи;
- поражение фасциальных структур (некротизирующий фасциит);
- поражение мышц (абсцесс прямой мышцы живота, пиомиозит, мионекроз и др.);
- расхождение краев раны с эвентрацией;
- гематома послеоперационного шва и ее нагноение (абсцесс).

Постгоспитальные раневые осложнения — это те осложнения, которые не были диагностированы в стационаре в раннем послеоперационном периоде и проявились через некоторое время после выписки из родильного дома, что совпадает с данными литературы о «поликлиническом» нагноении «стационарной» раны. Чаще рассматриваются как группа «лигатурных» осложнений.

Поздние послеоперационные осложнения, регистрируемые после выписки родильниц из стационара, практически не отражаются в статистической отчетности. Однако до 35 % ИОХВ диагностируются на постгоспитальном этапе лечения.

Механизм развития ранних и поздних послеоперационных осложнений представляется следующим образом: традиционная антибактериальная терапия замедляет развитие воспалительного процесса и оттягивает его на более поздний срок. После снятия швов в ране быстро уменьшается воспаление, происходит ороговение эпидермиса, который служит хорошим барьером для внедрения инфекции извне. Однако в шовном канале длительно сохраняются реактивные изменения, в то время как сам по себе разрез кожи заживает полностью. Раневой процесс за 7–14 сут не заканчивается, заживает кожа, но не глубжележащие ткани, раневая полость может существовать 3–4 нед., поддерживая скрыто протекающий воспалительный процесс. Таким образом, гнойно-воспалительные осложнения, возникшие и сформировавшиеся в период нахождения больного в стационаре, проявляются после выписки, что создает впечатление постгоспитального нагноения.

**Воспалительный инфильтрат.** Для обозначения подобной формы воспалительных осложнений многие авторы пользуются противоречивыми по значению терминами «начинающаяся флегмона», «флегмона в стадии инфильтрации» и др. В то же время отмечается, что формы раневой инфекции с признаками серозного воспаления мягких тканей встречаются часто и в большинстве случаев хорошо поддаются лечению.

При своевременно начатой рациональной терапии удастся предупредить развитие флегмон и абсцессов. Подавляющее большинство воспалительных процессов должно заканчиваться и подвергаться инволюции на стадии припухлости или воспалительного инфильтрата (негнойная стадия воспаления).

Данное осложнение клинически проявляется уплотнением тканей и увеличением их объема вследствие развития воспалительного процесса в области операционного рубца. Могут наблюдаться умеренная болезненность, местная и общая температурная реакция (субфебрилитет) и воспалительные изменения гемограммы. Отмечаются относительно четкие контуры инфильтрата, отсутствие признаков гнойного расплавления тканей и резкой болезненности при пальпации. Другими, менее выраженными, отличительными признаками служат: отсутствие значительной интоксикации, умеренная гиперемия кожного покрова без выявления напряженной и лоснящейся кожи. Заживление раны при образовании инфильтрата значительно замедляется.

Инфильтрат может разрешаться в гнойные формы воспаления — абсцессы и флегмоны, и в этих случаях его следует рассматривать как предстадию гнойного воспаления, которую не удалось купировать.

Строгое соблюдение асептики и бережное отношение к тканям во время операции позволяют предупредить это осложнение. Необходимо избегать наложения излишнего количества даже кетгутовых лигатур, особенно толстых, не оставлять больших культей после срезания лигатур, при ушивании раны — не стягивать туго швы, соединяющие ткани. При надевании перчаток надлежит тщательно удалять с их поверхности тальк, попадание частиц которого в рану вызывает образование «тальковых гранулем».

Лечение больных с воспалительными инфильтратами — консервативное. Проводят противовоспалительную терапию с использованием физиотерапевтических средств. Выраженный эффект дают лазерное облучение, повязки с мазью Вишневского и спиртом. В случаях нагноения воспалительного инфильтрата возникает флегмона. Тогда проводят хирургическое лечение.

**Нагноение раны.** Развитие местной гнойной раневой инфекции в операционных ранах в некоторых случаях протекает по типу нагноения инфильтрата, гематомы или серомы. По данным Е. А. Чернухи (2006), нагноение послеоперационной раны передней брюшной стенки наблюдалось в 1,9 % случаев.

Условно выделяют два варианта нагноения раны:

1) инфицирование серозно-геморрагической жидкости с последующим образованием гноя, при этом гнойники вскрываются самостоятельно через линию швов или края раны разводятся акушером-гинекологом на перевязке при обнаружении системных или местных признаков неблагополучия раневого процесса;

2) ограниченное или поверхностное нагноение — спонтанное или преднамеренное вскрытие асептических сером или гематом через неокрепший послеоперационный рубец, ведущее к расхождению краев раны, лимфорее, инфицированию глубоких слоев раны микрофлорой кожи и нозокомиальной флорой, хронизации раневого процесса в виде лигатурных свищей.

При значительном воспалительном процессе могут ухудшаться общее самочувствие, изменяться показатели крови, повышаться температура.

Диагностика основывается на клинико-лабораторных данных, результатах микробиологического исследования раневого отделяемого. При обширном воспалительном процессе необходимо сочетание общей терапии с местной, включающей обработку гнойной раны с удалением некротизированных тканей. При обширной ране на передней брюшной стенке под наркозом проводятся хирургическая обработка, наложение вторичных швов, осуществляется длительное промывание раны растворами антисептиков.

**Серома.** Послеоперационная серома — локальное скопление в месте разреза межклеточной серозно-геморрагической жидкости (отличающейся от экссудата дренажей по содержанию ряда лабораторных показателей). Наряду с гематомой является наиболее частым раневым осложнением, которое традиционно рассматривается как субстрат для нагноения.

Серомы, вскрывшиеся самостоятельно через линию швов, а также вскрытые акушером-гинекологом во время зондирования раны с последующим расхождением ее краев, относятся к ограниченному или поверхностному типу нагноения раны. Опорожнение сером во время зондирования раны, не сопровождающееся расхождением ее краев, как правило, раневым осложнением не считают.

Отдельным видом раневых осложнений, который при правильной тактике лечения не ведет к ухудшению отдаленных результатов и удлинению сроков лечения, явля-

ются серомы, еще не вызвавшие расхождения краев раны и инфицирования глубоких слоев раны и шовного материала. Такие скопления раневого отделяемого обозначают как «неосложненные серомы». Своевременное их удаление с помощью пункций предотвращает возникновение хронического воспалительного процесса.

Различают следующие варианты раневых осложнений:

- спонтанное вскрытие серомы после снятия швов с расхождением краев раны (наиболее часто);
- инфицирование первично асептической серомы во время зондирования с последующим нагноением;
- сочетание ограниченного типичного нагноения послеоперационной раны и неосложненной серомы;
- расхождение краев раны в результате ее неоднократного зондирования и установки в полость обнаруженных сером резиновых выпускников.

Большинство спонтанных вскрытий сером происходит в течение первых 10 дней после операции, что связано, вероятно, с формированием непрочного рубца кожи и подкожной клетчатки в эти сроки. Неокрепший рубец не может противостоять давлению увеличивающейся серомы.

Частота и длительность зондирования напрямую зависят от количества серозно-геморрагической жидкости в ране. При «сухом» варианте зондирование осуществляется не более двух раз. Если получают значительное количество отделяемого, то зондирование проводят через день, при этом в ряде случаев в полость сером вставляют резиновые выпускники. Обнаруженный экссудат выжимают путем пальпаторной компрессии паравульнарных тканей.

Слепое зондирование раны через швы часто не дает возможность диагностировать серому, травмирует ткани раны, создает ход; вдоль которого происходит вскрытие серомы. К этому также ведет установка резиновых выпускников в полость обнаруженных при зондировании сером. Данные факторы мешают формированию прочного рубца кожи и подкожной клетчатки в этом месте и на фоне продолжающейся экссудации ведут к расхождению краев раны, которая заживает вторичным натяжением. При этом происходят контаминация, хронизация раневого процесса в виде лигатурных свищей.

Для профилактики расхождения краев раны пункционное удаление под ультразвуковым контролем клинически значимой серозной жидкости является более эффективным, чем зондирование.

**Лигатурные свищи.** Нередким осложнением постгоспитального периода у родильниц, перенесших оперативное родоразрешение, являются лигатурные свищи (рис. 4.46). По данным различных авторов, частота возникновения лигатурных свищей у больных, перенесших оперативное вмешательство на органах брюшной полости, колеблется от 1,4 до 8,2 %, а при распространенных перитонитах различного генеза — до 14,3 %.

Основными причинами данного осложнения являются:

- наличие в тканях шовного материала;
- скопление инфицированного и неинфицированного детрита в раневом промежутке;
- развитие энергетического дефицита и гипоксии в клетках раны вследствие пересечения сосудов по ходу операционного доступа и развития асептического воспаления в тканях раны.

Наиболее частой причиной возникновения этих осложнений считается отторжение шовного материала, другие причины рассматриваются редко, в связи с чем все





**Рис. 4.46.** Лигатурный свищ в области рубца на передней брюшной стенке после абдоминального родоразрешения (кожный рубец после поперечного надлобкового чревосечения по Пфаннэнштилю)

инфильтративно-воспалительные процессы в области сформировавшегося рубца в отдаленном постгоспитальном периоде воспринимаются хирургами как амбулаторного, так и стационарного звена как нечто рутинное, не требующее углубленных обследований и морфологической верификации. Традиционно диагноз ставится по внешним клиническим признакам и регистрируется в медицинской документации как «лигатурный» свищ, абсцесс, инфильтрат и т. д.

Лигатурные абсцессы нередко приводят к образованию свищей различной локализации (брюшностеночно-маточные, брюшностеночные, сообщающиеся с гнойными полостями малого таза, влагалищные, параректальные). При удалении свищевого канала и инфильтрата обнаруживались шелковые лигатуры, которые наиболее часто локализовались в области апоневроза передней брюшной стенки, на стенке матки, на культе шейки матки.

Вопрос о хирургическом лечении послеоперационных инфильтративно-гнойных процессов должен решаться только после консервативной терапии. Удаление шелковых лигатур, поддерживающих воспалительный процесс, устраняет рецидивы заболевания и приводит в дальнейшем к полному рассасыванию остаточных инфильтратов.

Операции при лигатурных инфильтратах и свищах трудоемки по технике исполнения. Окончательно инфильтрат рассасывается только к концу 3-й недели. В комплексную терапию входит помимо антибиотиков и физиотерапевтического воздействия (УФО, УВЧ, ультразвук), назначение глюкокортикоидов.

Комплекс мер по устранению причин развития лигатурных свищей заключается в следующем:

- минимальная травматизация тканей операционной раны во время оперативного вмешательства, исключение применения электрокоагуляции;

- уменьшить присутствие шовного материала в тканях раны путем наложения съемных швов или использовать варианты непрерывных швов, исключающие оставление в ране узлов;
- устранение энергетического дефицита и гипоксии в клетках раны;
- своевременное удаление инфицированного и неинфицированного раневого детрита из раневого промежутка;
- стимуляция синтеза коллагена в ране.

Лигатурные абсцессы и инфильтраты следует отличать от послеоперационных инфильтратов, последние под влиянием консервативной противовоспалительной терапии могут рассасываться и не рецидивируют.

**Некротизирующий фасциит.** В настоящее время все процессы, связанные с инфекционным поражением фасциальных выстилок (III уровень поражения мягких тканей по классификации хирургических инфекций D. H. Ahrenholz), объединяют общим термином «некротизирующий фасциит». Осложнения раневой инфекции передней брюшной стенки после кесарева сечения IV уровня включают поражение мышц (абсцесс прямой мышцы живота, пиомиозит, мионекроз и др.) и глубоких фасциальных структур.

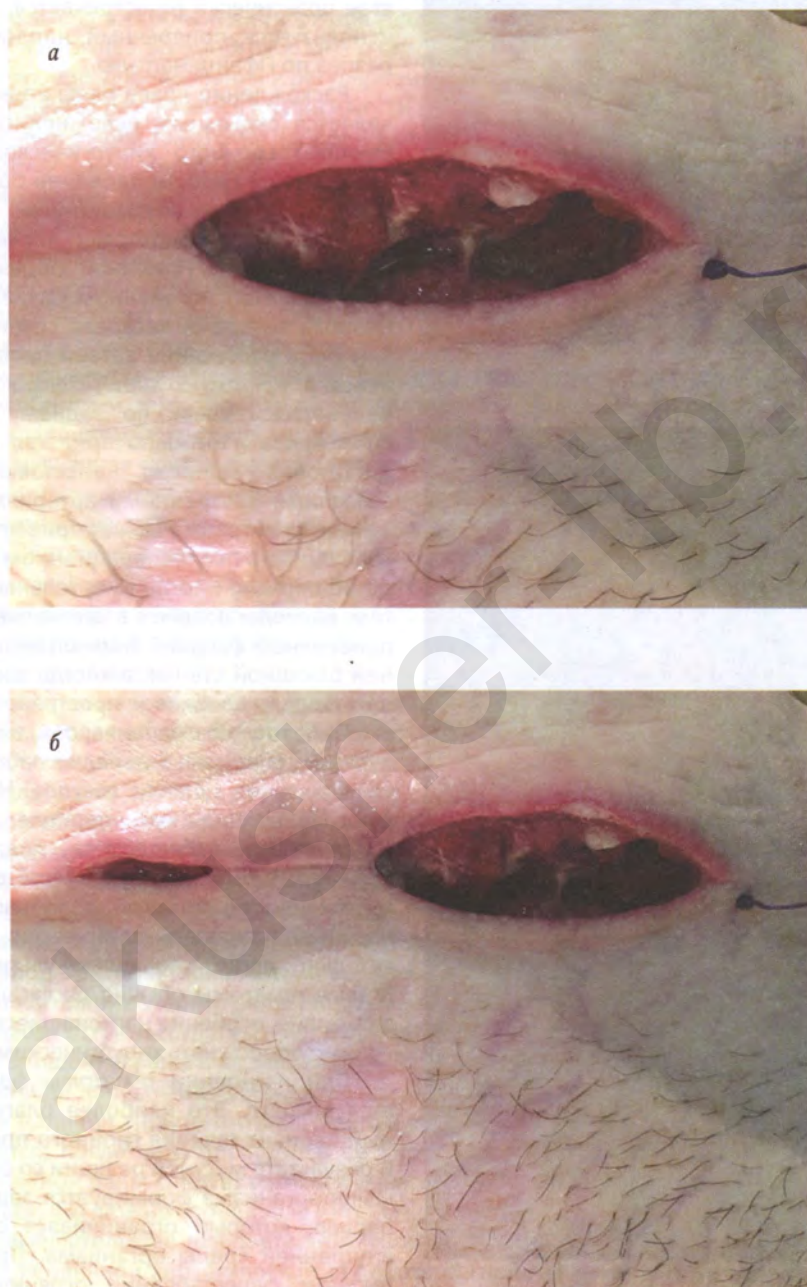
При поверхностном фасциите поражаются поверхностная и глубокая пластинки поверхностной фасции живота (фасция Кампера и фасция Скарпы). В современной литературе наиболее часто обозначаются как острый стрептококковый некротизирующий фасциит («некротическая форма рожи») и нестрептококковый некротизирующий фасциит, чаще вызываемый анаэробной флорой.

Некротизирующий фасциит является редким, угрожающим жизни осложнением раневой инфекции передней брюшной стенки. По данным W. J. Ledger [et al.] (2013), некротизирующий фасциит после кесарева сечения наблюдается в 0,18 % случаев. Характеризуется быстрым распространением инфекции по межфасциальным пространствам. Некротизирующий фасциит должен быть заподозрен в случае обесцвечивания или цианоза краев раны и при исчезновении чувствительности в них. Ощущения, получаемые при пальпации, достаточно характерны и позволяют определить плотность кожи как «деревянную». При обследовании раны в ходе операции подкожные ткани свободно отделяются от подлежащей фасции. Сама фасция грязно-серого цвета с очагами жировых некрозов. При обследовании раны отмечается значительное количество коричневого, иногда мутного с жировыми пятнами экссудата, в то время как обильное гнойное отделяемое встречается редко.

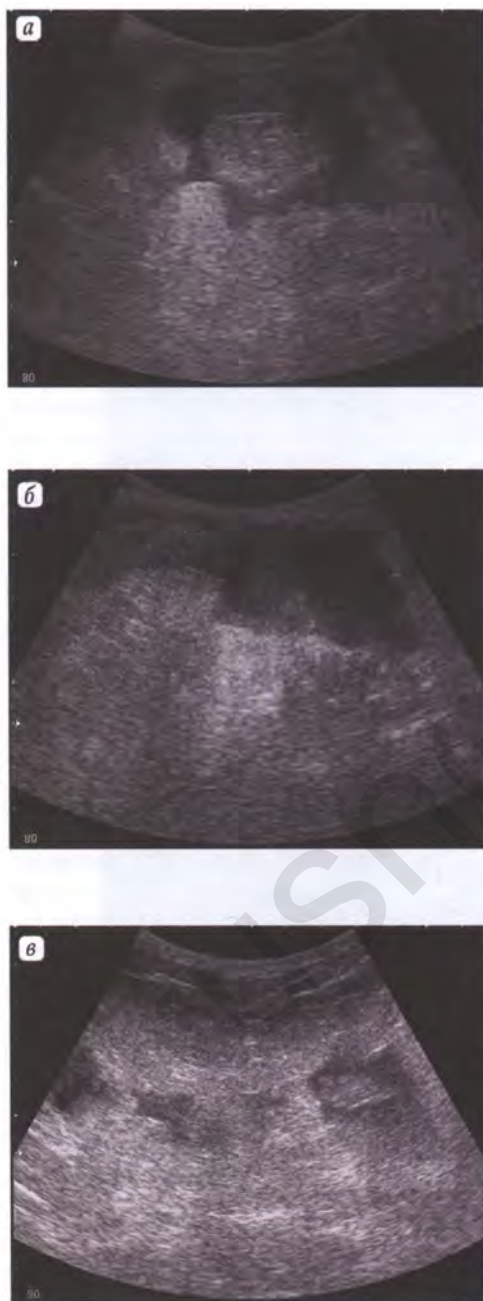
**Частичное и полное расхождение краев раны с эвентрацией.** Любое спонтанное расхождение краев раны или вынужденное их разведение для санации глубоких слоев раны следует рассматривать как ограниченное или поверхностное нагноение.

Бывает поверхностное и глубокое расхождение раны с вовлечением в воспалительный процесс кожи, подкожной клетчатки и подлежащих тканей передней брюшной стенки (рис. 4.47). В акушерской практике также наблюдается полное расхождение раны после кесарева сечения («разрыв живота» — *burst abdomen*), включая фасциальный слой. На 8590 операций кесарева сечения в госпитале Детройта расхождение раны, включая фасцию, наблюдалось в 0,3 % случаев, проявилось в большинстве случаев на 5-е сутки после операции и в  $\frac{2}{3}$  случаев сочеталось с инфекцией и некрозом тканей.

При расхождении краев раны после нижнесрединной лапаротомии возникает выпадение внутренностей, чаще сальника и кишечных петель, чему способствуют кашель, высокая лихорадка, метеоризм, рвота, погрешности в зашивании раны передней брюшной стенки (рис. 4.48). Эвентрация чаще всего наступает между 5-м и 10-м днями после операции, но нередко в более ранние и более поздние сроки. В настоя-



**Рис. 4.47.** Расхождение краев раны передней брюшной стенки после кесарева сечения:  
а-б — кожный рубец после поперечного надлобкового чревосечения по Пфанненштилю



**Рис. 4.48.** Эхографическая картина расхождения апоневроза и частичной эвентрации (5-е сутки пуэрперия, ТА-сканирование):

а-в — расположение петли кишечника под кожей

щее время данное осложнение в акушерстве практически не встречается, так как используется поперечный надлобковый разрез по Пфанненштилю.

Расхождение краев раны апоневроза является серьезным осложнением, требующим срочного хирургического восстановления целостности передней брюшной стенки в условиях операционной.

**Нагноение гематомы послеоперационного шва.** Причиной образования гематомы при полулунном разрезе апоневроза во время кесарева сечения может быть рассечение ветвей правой или левой *a. epigastrica superficialis*, которые, направляясь вверх по заднему листку апоневроза и интимно прилегая к нему, достаточно широко анастомозируют с мелкими внутренними артериями. Незамеченная травма может привести к образованию в послеоперационном периоде обширных, иногда смертельных гематом, располагающихся в клетчатке между поперечной фасцией и мышцами передней брюшной стенки, а иногда занимающих и все надлобковое пространство.

При отслойке апоневроза в сторону пупка и лобка также нередко наблюдается нарушение целостности сосудов. Нередко в послеоперационном периоде в силу изложенного наблюдаются подапоневротические гематомы различной степени выраженности, которые довольно трудно диагностировать клинически и относительно легко с помощью ультразвука. Малые гематомы обычно рассасываются, а большие, особенно нагноившиеся, необходимо опорожнять хирургическим путем.

При нагноении гематомы формируется абсцесс. Это наиболее благоприятный вариант течения гнойного процесса. В результате местной реакции со стороны макроорганизма формируется защитный барьер, который ограничивает очаг от внутренней среды организма. При длительном существовании ограниченного гнойного процесса из окружающего вала образуется плотная пиогенная оболочка, которая является надежным ограничивающим барьером — формируется классический абсцесс.

## ЛЕЧЕНИЕ

Тактика ведения больных с инфекционными процессами шва на передней брюшной стенке в настоящее время отработана и строится на известных хирургических принципах, требующих дренирования и регулярной обработки гнойных полостей. Однако подходы к лечению различаются в зависимости от клинических и эхографических данных.

При небольших гематомах (средний диаметр до 4—5 см) и благоприятном течении послеоперационного периода (нет болей, температура не повышена) проводят консервативную терапию (физиотерапевтическое воздействие) под ультразвуковым контролем.

При обнаружении гематом больших размеров (8—10 см) и/или появлении клинико-эхографических признаков их абсцедирования (боль, повышение температуры, изменение картины крови) показано хирургическое вскрытие и дренирование этих образований с последующим соответствующим ведением гнойной раны.

При обширном воспалительном процессе необходимо сочетание общей терапии (антибиотики, инфузионная терапия) с местной, включающей обработку гнойной раны с удалением некротических тканей. Плохо поддаются лечению раны, когда поражена мышечная ткань и фасции (фасциит).

Лечение гнойных ран состоит из двух направлений — местного и общего.

**Местное лечение гнойной раны.** Какими бы ни были меры общего воздействия на организм, чтобы локализовать инфекцию, рана диктует необходимость местного (топического) не менее эффективного лечения. При лечении раневой инфекции прежде всего следует учитывать фазу раневого процесса.

Задачи лечения в фазе воспаления:

- удаление гноя;
- подавление жизнедеятельности раневой микробиоты и предупреждение реинфицирования раневой поверхности;
- обеспечение адекватного дренирования экссудата;
- содействие скорейшему очищению раны от некротических тканей и снижение воспалительных проявлений.

В фазе воспаления раневого процесса решающим моментом в лечении гнойной раны является очищение от нежизнеспособных тканей, которые содержат огромное количество микробов (правильно проведенная хирургическая обработка приводит к снижению бактериальной обсемененности на 2—3 порядка), и подавление развития микрофлоры антибактериальными средствами.

При нагноении ушитой раны иногда бывает достаточно снять швы и развести края раны, давая отток экссудату, гною, и провести ее ревизию. Следует содействовать быстрому очищению раны и подавлению микрофлоры, чтобы локализовать гнойное воспаление и не допустить его выхода за пределы местного очага.

При наличии гнойного отделяемого рана широко открывается и полностью опорожняется, после чего проводится ее хирургическая обработка. После разведения краев кожной раны следует самым внимательным образом осмотреть ее дно, чтобы убедиться, что шов на апоневрозе интактен; в противном случае необходимо хирургическое вмешательство для повторного ушивания раны апоневроза.

Под первичной хирургической обработкой гнойной раны следует понимать первое по счету у данной пациентки вмешательство по поводу гнойного очага. Вторичная (повторная) хирургическая обработка производится по поводу дальнейшего развития инфекции, причем эти операции носят экстренный характер. Показаниями для вторичной хирургической обработки раны являются:

- наличие гнойного очага;

- отсутствие адекватного оттока гноя из раны;
- образование гнойных затеков и обширных зон некроза.

Задачи вторичной хирургической обработки — вскрытие гнойного очага и затеков, иссечение нежизнеспособных тканей, осуществление адекватного дренирования раны. Рана должна оставаться широко открытой, достаточный отток обеспечивается только при правильной, наиболее низкой установке дренажей. Хорошо применять активное дренирование.

Дальнейшее местное лечение гнойной раны заключается в стимуляции отторжения некротических тканей и постоянном удалении раневого экссудата, содержащего разрушенные клетки микроорганизмов, лейкоцитов, макрофагов и частиц отторгающихся некротических тканей. Для этого применяют дренирование, промывание раны растворами антисептиков, перевязки с использованием сорбционно-активных покрытий, перевязочных средств и некролитических препаратов.

При местном лечении используют механическую, физическую, химическую и биологическую антисептику. Необходимо подчеркнуть, что, высевая микроорганизмы из очага воспаления, мы получаем только «микробный пейзаж», т. е. представление о существующей флоре, и далеко не всегда можно определить, кто же является основным возбудителем патологического процесса. Поэтому в практической работе наиболее часто для обработки раны используются противовоспалительные препараты широкого спектра действия. Большое значение имеет выбор адекватных средств для обработки раны, которые используются как монотерапия или в дополнение к системному антимикробному лечению (табл. 4.13).

Таблица 4.13. Антимикробная и противогрибковая активность препаратов, применяемых для местного лечения ран

Препарат	Микроорганизмы				Грибы
	аэробные		анаэробные		
	Гр+	Гр-	Гр+	Гр-	
<b>Сорбенты (I фаза раневого процесса)</b>					
Банеоцин	+	+	+	+	—
Диовин	+	+	+	+	—
<b>Мази на полиэтиленгликолевой основе (I фаза раневого процесса)</b>					
Левосин, левомеколь	+	+	—	—	—
Диоксиколь	+	+	++	++	—
5 % диоксидиновая	++	++	+++	+++	—
Стелланин-ПЭГ 3 %	+	+	+	+	+++
Офломелид	+	+	+	+	—
10 % мазь мафенида ацетата	++	++	++	++	—
0,5 % мирамистиновая	+	+	+	+	+++
0,5 % мазь хинифурила	+	—	—	—	—
1 % мазь повидон-йод	+	+	+	+	+++
Стрептолавен	+	+++	+	+	+
Фурацин	+	—	—	—	—
Нитацид	+	+	++	++	—
Стрептонитол	+	+	+++	+++	—

Окончание табл. 4.13

Препарат	Микроорганизмы				Грибы
	аэробные		анаэробные		
	Гр+	Гр-	Гр+	Гр-	
<b>Мази (II фаза раневого процесса)</b>					
Банеоцин	+	+	-	-	-
Стизамет	+	+	-	-	-
Метилдиоксилин	+	+	+++	+++	-
Аргосульфан	+	+	+	+	-
Фузимет	+, <i>MRSA</i>	-	-	-	-
5 %, 10 % Биопин	+	+	-	-	-
<b>Антисептики (I—II фазы раневого процесса)</b>					
1 % Диоксидин	+	+	+++	+++	-
0,01 % Мирамистин	+	+	+	+	+++
Пронтосан	+, <i>MRSA</i>	+	-	-	+
1 % Повидон-йод	+	+	+	+	+++
0,1 %, 0,2 % Лавасепт	+	+	+	+	++
0,2 % раствор фурагина калия	+	+	-	-	-
<b>Гели и гелевые повязки (II фазы раневого процесса)</b>					
Пронтосан	+, <i>MRSA</i>	+	-	-	+
2 % фузидина гель	+, <i>MRSA</i>	-	-	-	-
«Апполо ПАК-АМ»	+	+	-	-	-
«Апполо ПАК-АИ»	+	-	-	-	-
«Апполо ПАА-АМ»	+	-	-	-	-
«Апполо ПАА-АИ»	+	+	+	+	-
Диоксизоль	+	+	+	+	-
Гентазол	+	+	-	-	-
Нитазол	+	+	+++	+++	-
<b>Раневые покрытия, содержащие диоксидин, мирамистин, повидон-йод, фурацилин, мафенидацетата, серебро (II фаза раневого процесса)</b>					
Диоксидин	+	+	++	++	-
Мирамистин	+	+	+	+	+++
Повидон-йод	+	+	+	+	+++
Фурацилин	+	-	-	-	-
Серебро	+	+	[н. д.]	[н. д.]	[н. д.]
<b>Гидроколлоиды (I—II фазы раневого процесса)</b>					
Галагран, галактон	+	+	+	+	-

Для проведения рациональной эмпирической антисептикотерапии хирургической раневой инфекции различной этиологии у родильниц рекомендуются хлоргексидин, мирамистин, перекись водорода, гипохлорит натрия, повидон-йод, йодопирон и йодонат. Выраженное бактерицидное действие указанных препаратов в отношении аэробной и анаэробной флоры способствует быстрому переходу гнойного воспаления в продуктивную фазу.

Гидратационная стадия фазы воспаления, когда имеется обильная экссудация, длится с момента ранения до 3 дней. В этой стадии повязка должна быть максимально гигроскопичной. Рану обильно промывают раствором антисептика, затем в рану вводят дренажную трубку (или резиновый выпускник), а также марлевую турунду, смоченную раствором антисептика, поверх укладывают марлевые салфетки, а затем накладывают фиксирующую повязку. Важно ускорять отторжение некротических участков путем применения осмотически активных препаратов (использование марлевых турунд с гипертоническим раствором или сорбентов).

При перевязке глубокой раны необходимо, чтобы повязка заполнила весь объем раневой полости и свободного пространства не было. В то же время полость не должна плотно тампонироваться во избежание повышения давления в ней. При избыточном заполнении полости перевязочным средством последнее будет выталкиваться из полости при разбухании вследствие поглощения раневого экссудата.

Приоритет концепции «влажной» раны подтверждается многими экспериментальными и клиническими исследованиями (Tharmaratnam S. [et al.], 2007; Blanc V. [et al.], 2009). В раневой жидкости содержатся бактерицидные агенты, при помощи которых осуществляется «аутолитическое» очищение раны. Кроме того, факторы роста, находящиеся во влажной среде, способствуют пролиферации грануляционной ткани и ее эпителизации. Современные влагоудерживающие, паро- и воздухопроницаемые повязки способствуют повышению температуры в ране и действуют как барьер, препятствующий ее контаминации (реинфекции).

При фибриновых наложениях и некротической ткани хирургическую обработку раны следует дополнять протеолитическими ферментами и мазями (табл. 4.14), которые значительно повышают эффективность очищения раны от некротических тканей и снижают воспалительные проявления. Кожу вокруг раны обрабатывают лекарственным препаратом, защищающим кожу от мацерации (цинковая мазь, паста Лассара, раствор бриллиантовой зелени или перманганат калия 1—5 %).

Обычно к 5-му дню местной интенсивной терапии гнойной раны отмечаются значительное уменьшение отека и гиперемии, очищение раневой поверхности. Определяется скудное серозное отделяемое и появление нежных мелкозернистых грануляций. В связи с этим в поздних стадиях перехода раневого процесса в фазу регенерации после обработки раны раствором антисептика на рану накладывают стерильную марлевую салфетку с водорастворимой мазью (аргосульфат, баноцин) для полной ликвидации воспалительных явлений и начала активного регенераторного процесса в ране. Перевязки делают ежедневно в течение 4—6 дней, затем, во второй фазе раневого процесса, накладывают повязки со стимуляторами образования грануляций.

Лечение в фазе регенерации — рана уже очистилась от нежизнеспособных тканей, воспаление стихло. На этом этапе ведущую роль играют процессы образования грануляционной ткани. Грануляционная ткань весьма ранима и нежна. Поэтому становится необходимым применение препаратов на мазевой основе, стимулирующих грануляции и препятствующих их механической травматизации. Применение средств химической и физической антисептики в этой фазе нецелесообразно, так как они замедляют регенерацию тканей.



Таблица 4.14. Основные мази, применяемые для лечения ран в РФ

Мазь	Состав	Фаза раны	Комментарий
Левомеколь	Хлорамфеникол Метилурацил	II	Благодаря высокой гидрофильности может на много часов создавать влажную среду в ране. Антибактериальный эффект выражен слабо
Левосин	Хлорамфеникол Сульфадиметоксин Метилурацил Тримекаин	II	Обладает свойствами мази «Левомеколь» + слабый обезболивающий эффект
Салициловая	Салициловая кислота	I	В концентрации 1—2 % обладает кератолитическим эффектом. В концентрации 20 % традиционно используется для химической некрэктомии. Нельзя наносить на неповрежденную кожу, максимальная площадь нанесения — 10 % поверхности кожи
Ихтиоловая	Ихтаммол	I	Применяется с «провокационной» целью при инфекции глубоких мягких тканей. Слабый некролитический эффект
Бетадин	Повидон-йод	I, II	Выраженное антимикробное действие, не отмечено резистентности
Стрептолавен	Ульрализин Мирамистин	I	Умеренный некролитический эффект. Используется для химической некрэктомии. Благодаря «Мирамистину» может применяться и как антибактериальная среда. Нельзя наносить на неповрежденную кожу
Ируксол	Клостридио-пептидаза Хлорамфеникол	I	Выраженный некролитический эффект при химической некрэктомии. Нельзя наносить на неповрежденную кожу
Метилурациловая	Метилурацил	III	Слабое стимулирование репаративных процессов в ране
Солкосерил	Депротеинизированный диализат из крови здоровых молочных телят	III	Умеренное стимулирование репаративных процессов в ране
Актовегин	Депротеинизированный гемодериват из крови телят	III	Умеренное стимулирование репаративных процессов в ране
Банеоцин	Бацитрацин Неомицин	I	Умеренный антибактериальный эффект в отношении большинства возбудителей

Окончание табл. 4.14

Мазь	Состав	Фаза раны	Комментарий
Вишневского	Ксероформ Дёготь Касторовое масло	I	Липофильная субстанция, используется по показаниям для «провокации» воспаления в ране
Эбермин	Эпидермальный человеческий рекомбинантный фактор роста Сульфадиазин серебра	I, II	Благодаря сульфадиазину серебра обладает хорошим антибактериальным действием, теоретически может применяться и в III фазу, так как фактор роста способен стимулировать эпителизацию раны
Дермазин	Сульфадиазин серебра	I, II	Умеренное антибактериальное действие, как и другие препараты сульфадиазина серебра, требует частых перевязок
Сильведерм	Сульфадиазин серебра	I, II	Умеренный антибактериальный эффект в отношении большинства возбудителей
Диоксидиновая	Диоксидин	I	Умеренное антибактериальное действие. Существуют данные о тератогенном и цитотоксическом эффектах диоксидина
Йодопионовая	Повидон-йод	I	Выраженное антимикробное действие, не отмечено резистентности
Аргосульфан	Сульфадиазин серебра	I, II	Умеренный антибактериальный эффект в отношении большинства возбудителей

В фазе регенерации эффективно использование покрытий на основе биodeградируемых полимеров, стимулирующих регенеративные процессы в ране. Широко применяются для этих целей перевязочные средства на основе производных белков и полисахаридов, а также их комплексов. Наряду с покрытиями на основе биополимеров для активации репаративных процессов перспективно применение средств на основе синтетических полимеров, обеспечивающих выход в рану специальных стимулирующих агентов. Для ускорения заживления используют вторичные швы.

Закрытие раны швами значительно сокращает течение фазы регенерации и сроки заживления ран. При этом обеспечиваются лучшие по сравнению с заживлением вторичным натяжением функциональные и косметические результаты, снижается опасность внутригоспитального инфицирования, уменьшается резорбция продуктов некролиза, потери белков и электролитов с поверхности раны. В основе успешного наложения швов на гнойную рану лежит полноценная хирургическая обработка раны или гнойного очага, снижение бактериальной обсемененности ниже критического уровня, а также полное очищение раны от нежизнеспособных тканей. Микрофлора в ране не является противопоказанием к наложению глухого шва, так как не количество микроорганизмов, а биологическое состояние грануляционной ткани определяет исход заживления.

Ранний вторичный шов накладывают на покрытую грануляциями рану с подвижными краями до развития в ней рубцовой ткани (в течение второй недели после хирургической обработки) при полном стихании воспалительных явлений.

При наложении швов должен соблюдаться принцип хорошей адаптации краев раны, в ней нельзя оставлять замкнутые недренируемые полости и карманы. В гнойной ране также нежелательно наличие лигатур из нерассасывающегося шовного материала. Послойное ушивание гнойной раны в большинстве случаев противопоказано, так как при этом в ране образуются несколько полостей, что при заведомом инфицировании резко повышает опасность нагноения. Хорошую адаптацию краев и стенок раны обеспечивает шов по Донати.

Лечение раны в фазе образования и реорганизации рубца — защита ее от излишней травматизации. В настоящее время также используются покрытия гидрогелевого типа, создающие условия неосложненного, косметически выгодного заживления ран. После наложения вторичных швов с этой целью используются специальный силиконовый пластырь (мепиформ).

**Общее лечение.** К общему лечению относятся: антибактериальная терапия, дезинтоксикационная терапия, противовоспалительная терапия, симптоматическая терапия, ГБО.

Назначаются антибиотики широкого спектра действия, которые в первую очередь должны быть эффективны в отношении стафилококков:

- пенициллины с расширенным антибактериальным спектром, карбапенемы или цефалоспорины (в сочетании с аминогликозидами или нитроимидазолами);
- при наличии у пациентки аллергии на  $\beta$ -лактамы антибиотики назначается ванкомицин;
- антибактериальная терапия назначается до тех пор, пока не очиститься дно раны и не купируются все признаки флегмонозного воспаления.

Даже физиологическое течение послеродового периода сопровождается иммуносупрессией. В процессе беременности и в раннем послеродовом периоде наблюдается снижение показателей клеточного и гуморального иммунитета в среднем на 3—10 %, отмечается также снижение естественной киллерной активности лимфоцитов. Эти изменения связаны с вынашиванием беременности и родами и не требуют специальной коррекции. Такое снижение иммунологической защиты, получившее название «транзиторный иммунодефицит», обуславливает повышенную восприимчивость родильницы к инфекции и сохраняется в течение первых десяти суток пуэрперия. Характерно также угнетение факторов неспецифической защиты организма, которое выражается в снижении содержания лизоцима, системы комплемента и других факторов защиты. Это приводит к замедлению процессов регенерации рассеченных тканей.

В качестве иммунокорректирующей терапии (в фазе регенерации очищенной раны для стимуляции грануляций) используют:

- ректальные свечи «Виферон» по 500 тыс. ед 2 раза в день в течение 5 дней;
- ректальные свечи «Кипферон» 1 раз в день в течение 10 дней;
- «Ликопид» перорально по 10 мг в день в течение 10 дней.

Мероприятия по профилактике раневой инфекции включают соблюдение стерильности в ходе хирургического вмешательства, предоперационную обработку кожи и профилактическое назначение антибиотиков.

# ГЛАВА 5. АНТИИНФЕКЦИОННАЯ ИММУНО-ПРОФИЛАКТИКА ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И ЛАКТАЦИИ

5.1. Вакцинация беременных и родильниц

5.2. Перспективы развития

## Вакцинация беременных и родильниц 5.1

Вакцинация беременных и родильниц является редкой профилактической антиинфекционной терапией. В прошлом запрет у беременных был применен ко всем иммунорегуляторным продуктам. Однако сегодня он не включает в себя нежизнеспособные бактерии, бактериальные продукты, инактивированные вирусы и токсины. Решение про дородовую или послеродовую вакцинацию принимается после соотношения риска и пользы для плода или младенца. К сожалению, рекомендации относительно того, проводить или нет иммунизацию беременных или готовящихся к беременности женщин, как правило, основаны на неконтролируемых наблюдениях или экстраполяциях о небеременных женщинах.

С другой стороны, необходимость в активной и пассивной иммунизации во время беременности возрастает, поскольку люди путешествуют чаще и дальше, что приводит к более быстрому распространению инфекционных агентов.

Риск от вакцинации во время беременности во многом теоретический. Польза от вакцинации среди беременных женщин, как правило, преобладает над потенциальным риском, когда:

- имеется высокий риск заболеваемости;
- инфекция представляет особый риск для матери и плода;
- вакцина не принесет вреда.

На сегодняшний день не существует убедительных доказательств риска от вакцинации беременных другими инактивированными вирусными или бактериальными вакцинами или анатоксинами.

Люди, имеющие в анамнезе анафилактические реакции после употребления яиц, должны быть вакцинированы с осторожностью. Для вакцинации таких людей созданы специальные протоколы, которые должны быть приняты во внимание.

Иммунизация вакциной отличается от пассивной иммунизации, которая является результатом приема патогенно-специфических антител. Вакцины категоризируются в две большие группы на основе биологической активности иммуногенного вещества и типа иммунитета. Вторичной модификацией является длительность иммунитета, приобретенного в результате вакцинации.

**Инактивированные вакцины.** Инактивированные вакцины разрешены к применению в период беременности. Иммуноген или иммуногены в инактивированной вакцине, как правило, имеют неактивную форму микроорганизма, очищенного внутриклеточного фрагмента микроорганизма, генетически смоделированного рекомби-

нантного протеина или инактивированного экзотоксина. В некоторых случаях иммуногенность существующего антигена усиливается в соединении с протеином носителя (табл. 5.1).

Таблица 5.1. Инфекционные патогенные вакцины, предположительно влияющие на беременность (инактивированные вакцины)

Невирусные агенты	Вирусы
Пневмококк	Гепатит А
Тиф	Гепатит В
Столбняк	Грипп
	Полиомиелит
	Бешенство

Антигенспецифические антитела и активация некоторых элементов клеточной невосприимчивости являются результатом вакцинации. Выделение антигенспецифических антител происходит обычно в течение 7—10 дней; однако, чтобы отразить или модифицировать возможную атаку инфекции, может понадобиться от нескольких недель до месяца необходимого уровня устойчивости после вакцинации. Если ранее была проведена вакцинация, антигенспецифические антитела, как правило, увеличиваются. В сравнении с живыми вакцинами иммунитет вырабатывается в сравнительно короткий срок.

**Живые вакцины.** Иммуноген в живой вакцине — это ослабленная форма инфекционного вещества. Несмотря на ослабление их патогенности, во многих случаях могут появляться осложнения, вызванные инфекцией. Приобретенный иммунитет, как правило, является долгосрочным.

Живые аттенуированные вакцины (в том числе против краснухи, MMR, ветрянки) не рекомендуются к применению беременным женщинам, несмотря на то что не было зарегистрировано ни одного случая конгенитальных аномалий. Исключение составляет вакцина против желтой лихорадки и полиомиелита, она является живой аттенуированной, но разрешается к применению беременным во время путешествия в зоны распространения этих инфекций. К тому же женщинам рекомендуют не планировать беременность в течение месяца после вакцинации живой аттенуированной вакциной. В период беременности считаются безопасными вакцины против столбняка, дифтерии, гепатита В, гриппа. Вакцинация против столбняка в период беременности — широко распространенная стратегия, используемая во всем мире для защиты от неонатального столбняка.

**Активная иммунизация.** Принятыми критериями, диктующими необходимость активной иммунизации, являются:

- предрасположенность к инфекции;
- отсутствие антител.

Поскольку анализ на антитела регулярно не делается, за исключением краснухи и гепатита В, информация о предрасположенности часто неизвестна. Таким образом, анамнез и запись о предыдущих прививках пациента имеют большое значение. Большинство женщин детородного возраста должны быть иммунизированы против кори, эпидемического паротита, полиомиелита, краснухи, столбняка, коклюша, дифтерии по причине государственных требований при поступлении в школу (табл. 5.2).

Таблица 5.2. Национальный календарь профилактических прививок (Приказ Минздрава России от 21.03.14 № 125н)	
Возраст	Прививка
Новорожденные в первые 24 ч жизни	Первая вакцинация — гепатит В
3–7-й дни жизни	Туберкулез
1 мес.	Вторая вакцинация — гепатит В
2 мес.	Третья вакцинация — гепатит В (для групп риска) Первая вакцинация — пневмококковая инфекция
3 мес.	Первая вакцинация — дифтерия, коклюш, столбняк Первая вакцинация — полиомиелит Первая вакцинация — гемофильная инфекция (группы риска)
4,5 мес.	Вторая вакцинация — дифтерия, коклюш, столбняк Вторая вакцинация — полиомиелит Вторая вакцинация — гемофильная инфекция (группы риска) Вторая вакцинация — пневмококковая инфекция
6 мес.	Третья вакцинация — дифтерия, коклюш, столбняк Третья вакцинация — гепатит В Третья вакцинация — гемофильная инфекция (группы риска) Третья вакцинация — полиомиелит
12 мес.	Вакцинация — корь, краснуха, эпидемический паротит Четвертая вакцинация — гепатит В (группы риска)
15 мес.	Ревакцинация — пневмококковая инфекция
18 мес.	Первая ревакцинация — дифтерия, коклюш, столбняк Первая ревакцинация — полиомиелит Ревакцинация — гемофильная инфекция (группы риска)
20 мес.	Вторая ревакцинация — полиомиелит
6 лет	Ревакцинация — корь, краснуха, эпидемический паротит
6–7 лет	Вторая ревакцинация — дифтерия, столбняк Ревакцинация — туберкулез
14 лет	Третья ревакцинация — дифтерия, столбняк Третья ревакцинация — полиомиелит
Взрослые от 18 лет	Ревакцинация — дифтерия и столбняк каждые 10 лет от момента последней ревакцинации

Некоторые врачи опасаются, что введение матери антигена, такого как продукт вакцины, сделает плод толерантным и поэтому неспособным образовывать антитела. Хотя этот вид иммунологической толерантности можно найти у некоторых животных, его никогда не замечали в организме человека. На самом деле материнская вакцинация с *Haemophilus influenza* типа В обеспечивала новорожденным высокие уровни антител. Вакцинация таких детей в возрасте 18 мес. привела к ожидаемому увеличению антител у младенцев невакцинированных матерей. В нашей стране активная иммунизация родильниц против краснухи, кори, дифтерии, паротита не проводится.

Всех беременных следует проверить на наличие иммунитета к краснухе и обследовать на наличие поверхностного антигена гепатита В. Женщины с риском заболевания краснухой должны быть вакцинированы сразу после родов.

**Столбняк.** Самая часто используемая вакцина для активной иммунизации — независимо от того, беременна пациентка или нет, — от столбняка. Если человек никогда не был вакцинирован или с момента последней вакцинации прошло более 10 лет, взрослая вакцина против столбняка-дифтерии, состоящая из адсорбированных токсинов этих бактерий, является выборочным продуктом. Первичная вакцинация делается в две дозы, в один месяц, а затем третья доза спустя от 6 до 12 мес. после второй. Бустер-доза состоит из одноразовой инъекции в 0,5 мл каждые 10 лет.

Комбинированные анатоксины столбняка и дифтерии являются единственными иммунобиологическими веществами, которые в норме назначаются беременным. Беременные, которые иммунизированы частично или полностью против столбняка, должны завершить серию прививок. В зависимости от интервала между прививками и того, когда женщина обращается в женскую консультацию, одна или две дозы вакцины могут быть назначены перед родами. Женщины, которым назначена вакцинация, но которые не завершили серию прививок из трех доз во время беременности, должны быть под контролем после родов и получить недостающую дозу вакцины, необходимую для защиты.

Данная терапия явно предотвращает неонатальный столбняк, который, хотя и очень редко, служит причиной смертности новорожденных в развивающемся мире. 90 % снижение смертности от столбняка среди новорожденных в Шри-Ланке было достигнуто с 1978 по 1983 г. путем иммунизации всех беременных столбнячным токсином.

**Гепатит В.** Возможно, второй наиболее распространенной причиной для вакцинации во время беременности является необходимость иммунизации против вируса гепатита В (ВГВ):

- проведение первичной иммунизации из-за бытового или рабочего воздействия ВГВ;
- продолжения ряда ВГВ-инъекций, начатых до зачатия.

Хотя данная вакцина не одобрена FDA для использования во время беременности, ее преимущества перевешивают любые возможные риски. Рациональная медицинская практика заключается в предоставлении или продолжении вакцинации у женщин с высоким риском заражения этой болезнью.

Нет сведений о вреде вакцины против ВГВ во время беременности. Вакцина вводится в виде двух 1 мл внутримышечных инъекций с интервалом в два месяца, третья доза вводится через шесть месяцев после второй. За женщиной, инфицированной гепатитом В, необходимо тщательно наблюдать и позаботиться о том, чтоб младенец получил иммуноглобулин гепатита В, и начать серию вакцинаций сразу после рождения.

**Грипп.** В прошлом вакцину против гриппа давали беременным с высоким риском развития серьезных заболеваний. Женщины, которые имеют хроническую сердечную

или легочную болезнь или хроническую болезнь обмена веществ, например, диабет, должны получать самую последнюю вакцину против гриппа, которая доступна для «сезона гриппа» (т. е. с ноября по март).

В настоящее время CDC рекомендует давать нынешнюю вакцину против гриппа любой беременной в III триместре или раннем послеродовом периоде во время «сезона гриппа».

Врачи должны проконсультироваться с местными представителями министерства здравоохранения, чтобы узнать, какие виды вакцины рекомендуются против гриппа. Хотя вирус гриппа типа В всегда того же штамма, вирус гриппа типа А часто меняет свой антигенный состав, тем самым прошлогодний штамм (и вакцина) становится менее эффективным, чем нынешний.

Завершенная программа по свиному гриппу была необходима для CDC в плане пересмотра их позиции касательно вакцинации беременных.

#### *Рекомендации по вакцинации от гриппа (CDC, 2013)*

Ежегодная вакцинация настоятельно рекомендуется:

- всем людям после 65 лет, поскольку риск смерти от вспышки гриппа увеличивается с возрастом;
- всем людям (взрослым и детям), находящимся в зоне риска развития неблагоприятных последствий инфекций нижних дыхательных путей из-за ранее перенесенного заболевания.

Предпосылки для такого повышенного риска:

- приобретенная и врожденная болезнь сердца с реальными или потенциальными изменениями циркуляторной динамики (например, митральный стеноз, застойная сердечная недостаточность, легочно-сосудистая недостаточность);
- любое хроническое заболевание, которое подрывает функцию легких (хроническое обструктивное легочное заболевание, бронхоэктаз, курение, туберкулез, острая астма, кистозный фиброз, нейромускулярные и ортопедические заболевания с нарушением дыхания, бронхолегочная дисплазия как следствие неонатального синдрома задержки дыхания);
- хроническое почечное заболевание с азотемией или почечным синдромом;
- сахарный диабет и другие расстройства метаболизма;
- состояния, подавляющие иммунный механизм, включая некоторые недомогания и иммунодепрессивную терапию.

Их позиция была таковой, что беременность сама по себе не является фактором риска для острой инфекции гриппа, кроме последних пандемий 1918—1919-х и 1957—1958-х гг. Однако, поскольку вакцина против гриппа считается безопасной для беременных, не страдающих специфической острой аллергией на яйца, беременные, которые имеют медицинские предписания по высокому риску последствий после гриппа, должны быть привиты.

Чтоб минимизировать любое беспокойство по поводу теоретической возможности тератогенности, связанной с компонентами убитой вакцины, ее следует вводить после I триместра. На сегодня нет доказательств негативного влияния компонентов убитой вакцины против гриппа на состояние плода. Однако может быть нежелательным проведение вакцинации беременной из группы риска, если она будет на I триместре в момент активации инфекции.

*Пневмококковая вакцина.* В прошлом неуверенность насчет локальной реакции и длительности защиты лимитировала использование пневмококковой вакцины. Пневмококковая вакцина, доступная до 1983 г., была 14-валентной. С 1983 г. вакци-



на стала 23-валентной. Категории пациентов, которым показана первичная или повторная вакцинация, указаны ниже, в рекомендации CDC, 2011. Люди с ослабленным иммунитетом, страдающие дисфункцией селезенки, лимфомой, множественной миеломой, хронической почечной недостаточностью, почечным синдромом, после трансплантации, больные гепатитом С подвергаются повышенному риску заболевания пневмококковой инфекцией.

*Рекомендации для использования пневмококковой вакцины (CDC, 2011)*

К категории взрослых с ослабленным иммунитетом и повышенным риском заболевания пневмококковой болезнью относят тех, кто страдает:

- хроническим сердечно-сосудистым заболеванием;
- хроническим легочным заболеванием;
- сахарным диабетом;
- алкоголизмом/циррозом;
- взрослые возрастом 65 лет и более.

*Полиомиелит.* Хотя каких-либо неблагоприятных последствий оральной или внутривенной вакцины против полиомиелита не было зарегистрировано среди беременных или их плодов, CDC рекомендует избегать вакцинации беременным. Если беременная требует немедленной защиты против полиомиелита, она может получить вакцину перорально или внутривенно в соответствии с рекомендованными схемами иммунизации для взрослых. Хотя оральная прививка от полиомиелита предпочтительна, инактивированная вакцина от полиомиелита назначается тогда, когда полная серия прививок может быть назначена до предположительного инфицирования.

Хотя вирус полиомиелита распространяется людьми, ранее вакцинированными оральной вакциной (в частности, после первой дозы), эта вакцина также может быть назначена детям беременных женщин, поскольку опыт не показал риска для плода.

*Тифозная и другие вакцины.* Тифозная вакцина назначается редко, особенно во время беременности, если только женщина не едет в эндемическую область или попала в стихийное бедствие, влияющее на подачу воды. В таких ситуациях тифозная вакцина может быть дана либо в качестве первичной серии из двух прививок с интервалом в четыре недели или в виде разовой бустер-дозы, если первичная вакцинация проводилась в течение последних пяти лет. Новый пероральный состав тифозной вакцины лучше переносится, чем предыдущие.

При беременности не назначают вакцинацию против краснухи, кори и свинки. Хотя теоретически нет зафиксированных случаев синдрома врожденной краснухи у младенцев, рожденных у матерей, прошедших вакцинацию во время беременности. Люди, прошедшие вакцинацию против краснухи, кори и свинки, могут распространять эти вирусы, но, в общем, не передают их.

*Краснуха.* Значительное число женщин детородного возраста никогда не болели краснухой. При проведении РПГА до 20 % женщин оказываются серонегативными (выявляется титр  $\leq 1 : 8$ ), при этом высока вероятность значительного распространения врожденной краснухи (за счет частой передачи у взрослого населения субклинических форм приобретенной краснухи).

Все беременные женщины должны быть оценены на наличие иммунитета к краснухе. Женщины, чувствительные к заболеванию, т. е. не имеющие защитного титра антител, могут быть без опасений вакцинированы после родов перед их выпиской из стационара.

Так как краснуха у матери сочетается с тератогенезом, следует избегать беременности в течение 90 дней после вакцинации; в послеродовом периоде можно проводить иммунизацию против краснухи, и она не является противопоказанием во

время лактации. В то же время сама беременность является противопоказанием для вакцинации против краснухи, кори и паротита. Хотя не было описано случаев врожденной краснухи в ответ на краснушную вакцину от матерей, получивших краснушную вакцинацию во время беременности, в то же время описан случай врожденной паротитной инфекции у новорожденной девочки, у матери которой накануне родов был двусторонний паротит. В этом случае у ребенка после рождения имели место лихорадка, спленомегалия, тромбоцитопения; поражения слюнных желез и поджелудочной железы не было. Обе выздоровели после проведения симптоматической терапии.

Как убитые, так и живые вакцины не несут риска для матерей, которые кормят грудью, или для их детей. При необходимости вакцинировать кормящую женщину следует помнить, что вирус краснухи может быть трансмиттирован в грудное молоко, но этот вирус обычно не инфицирует новорожденного. Послеродовая иммунизация вакциной вируса краснухи приводит к образованию антител у новорожденного при грудном вскармливании. Пуэрперий является идеальным временем для иммунизации ввиду отсутствия возможности случайной вакцинации беременной женщины.

Все остальные доступные вакцины используются крайне редко во время беременности. Само собой разумеется, что воздействие на опасные для жизни заболевания, даже во время беременности, оправдывает такое исключение, и даже с использованием живых вакцин, например, от бешенства или желтой лихорадки.

CDC ведет реестр женщин, которые получают живые вирусные вакцины за три месяца до или после зачатия, что позволит проводить проспективное обследование беременности. Этот реестр дал возможность CDC информировать медицинское сообщество о таких вещах, как незапланированная вакцинация против краснухи во время беременности. Это позволило узнать, например, что введение живого аттенуированного вакцинного штамма вируса краснухи, который, когда-то думали, являлся потенциальной трагедией — на самом деле вообще не представляет рисков для развивающегося плода.

Краткий обзор современных рекомендаций ACIP по вакцинации беременных доступен на сайте [www.cdc.gov/vaccines/pubs/preg-guide.htm](http://www.cdc.gov/vaccines/pubs/preg-guide.htm).

**Пассивная иммунизация.** Нет никаких противопоказаний к использованию любого иммуноглобулина или сыворотки во время беременности. Опасность сывороточной болезни при использовании лошадиной сыворотки для беременной такая же, как и для небеременной женщины, и требует соблюдения тех же мер предосторожности. Пассивный иммунитет производится гетерологичным антителом, которое метаболизируется с конечным периодом полураспада. Следовательно, защита ограничивается 30 днями.

Пассивная иммунизация становится необходимой, когда женщина подвергается воздействию инфекционного агента или токсина и время не позволяет ей вырабатывать свои собственные антитела активной иммунизацией. Например, при попадании крови, зараженной ВГВ, в глаз требуется пассивная иммунизация для немедленной выработки антител. Эта мера должна сопровождаться активной иммунизацией для обеспечения длительной защиты.

## АКУШЕРСКАЯ ТАКТИКА

Вакцинация в период беременности производится с целью снизить уязвимость плода (рис. 5.1).



Рис. 5.1. Алгоритм акушерской тактики при иммунизации беременных и родильниц

**А.** Группы риска, требующие специфической вакцинации против распространенных заболеваний:

- наркоманы (гепатит А, гепатит В, столбняк);
- имеющие более одного полового партнера в течение 6 мес. (гепатит А, ВПЧ);
- путешественники в области эндемического распространения инфекций, иммигранты из этих областей (гепатит А и В, корь, менингококковая инфекция, столбняк, ветряная оспа);
- сотрудники службы здравоохранения (гепатит В, грипп, ветряная оспа);
- имеющие в анамнезе инфекции, передающиеся половым путем (гепатит А);
- хронические заболевания, такие как диабет, астма, ВИЧ-инфекция, хроническая печеночная или почечная недостаточность, иммуносупрессия (гепатит В, грипп, пневмококковая инфекция);
- состояния после удаления селезенки (менингококковая, пневмококковая инфекция);
- случайные или преднамеренные повреждения и раны (столбняк).

**Б.** Одним из наиболее актуальных противоречий по поводу вакцинации в период беременности является риск, который представляет тимерозал для плода. Тимерозал — это консервант, содержащий ртуть, используется в вакцинах с 1930 г. В проведенных исследованиях было показано, что некоторые дети, которые получали вакцину в первые 6 мес. жизни, имели кумулятивный уровень ртути, превышающий регламентированный Агентством по охране окружающей среды США. В ответ на эти сообщения в 1999 г. ААР и различные государственные организации США выступали за сокращение или устранение тимерозала в детских вакцинах. Поскольку некоторые исследования (но не все) предполагают, что применение тимерозала у младенцев может быть связано с развитием проблем нервной системы, разумно избегать тимерозалсодержащих вакцин во время беременности. Не содержат тимерозала следующие вакцины для взрослых:

- АКДС-М (но не АКДС);
- рекомбинантная вакцина против гепатита В (но не Engerix B);
- некоторые вакцины против гриппа («Флюзон» без тимерозала).

**В.** Вакцинация с применением трехвалентной инактивированной противогриппозной вакцины рекомендуется в период эпидемий гриппа (с ноября по март в северном полушарии) всем беременным, как с высокой, так и с низкой степенью риска, на любом сроке беременности. Новейшая противогриппозная вакцина (живая аттенуированная вирусная вакцина) противопоказана в период беременности.

**Г.** Беременность — это измененное состояние здоровья, требующее особого внимания. Тем не менее при должной подготовке большинство беременных женщин может путешествовать безопасно.

Консультация акушера-гинеколога должна быть частью осмотра перед путешествием и включать ультразвуковое исследование для установления гестационного срока и выявления любых вероятных проблем, а также определения материнской группы крови и резус-фактора. Пациентке предоставляют копию пренатального заключения и контактную информацию врача. Проверка на невосприимчивость к различным инфекционным заболеваниям может избавить от необходимости применения некоторых вакцин.

Беременные, у которых развились диарея путешественников или другие инфекции желудочно-кишечного тракта, могут быть более восприимчивыми к обезвоживанию по сравнению с небеременными туристками. Бутилированная или кипяченая вода предпочтительней химически очищенной или фильтрованной. Беременным не

следует использовать йод-содержащие компоненты для очистки воды из-за вероятного воздействия на щитовидную железу плода. При лечении диареи путешественников методом выбора является обильное питье; тем не менее можно назначать азитромицин при наличии клинических показаний. Использование салицилата висмута противопоказано.

Гепатиты А и Е распространяются фекально-оральным путем. Сообщалось, что при гепатите А возрастает риск ПИОВ и преждевременных родов. Гепатит Е с большой вероятностью может стать причиной серьезного заболевания во время беременности и сопровождаться 15—30 % уровнем смертности; при его возникновении во время III триместра он также обуславливает появление осложнений и летальных исходов у плода. Большое значение во время беременности играют некоторые пищевые инфекции, включая токсоплазмоз и листериоз. Существует риск проникновения инфекции через плаценту во время беременности, что может привести к спонтанным выкидышам, преждевременным родам и ВУИ. Риск внутриутробной инфекции возрастает с удлинением срока беременности, однако тяжесть ее проявлений при этом снижается. Следовательно, пациентка должна быть предупреждена о необходимости избегания употребления непастеризованных молочных продуктов и мясных изделий, подвергнутых недостаточной термической обработке. Паразитарные заболевания встречаются реже, однако могут причинять беспокойство, особенно у женщин, посещающих друзей или родственников в развивающихся странах. В целом кишечные гельминты редко служат причиной выраженного заболевания, требующего лечения во время беременности. На самом деле, при большинстве кишечных гельминтозов можно безопасно применять симптоматическую терапию до самого окончания беременности. С другой стороны, протозойные кишечные инфекции, такие как лямблиоз, амебная дизентерия и криптоспоридиоз, часто требуют лечения. Эти паразиты способны вызывать острый гастроэнтерит, хроническую мальабсорбцию, приводящую к ЗРП, и в случае с амебной дизентерией провоцировать контагиозное заболевание, включая амебный абсцесс печени и колит. Беременным рекомендуется избегать плавания или перехода вброд пресноводных озер, проток и рек, в которых могут обитать шистосомы.

Беременным следует избегать укусов комаров при передвижении в местности, эндемичной для арбовирусов и малярии. Профилактические мероприятия включают использование надкроватного полога, репеллентов и ношение защитной одежды.

Респираторные, мочеполовые инфекции и вагинит также чаще встречаются и протекают более выражено во время беременности.

В идеальном возможном варианте женщина должна соблюсти декретированные сроки прививочного календаря до того, как станет беременной. Наиболее эффективным способом защиты ребенка от многих инфекционных заболеваний является иммунизация матери. Столбнячно-дифтерийно-коклюшная вакцина (АКДС-м) при отсутствии предварительного применения рекомендована к использованию во время беременности у женщин для профилактики заражения коклюшем и предотвращения назначения антибиотиков новорожденному. С целью достижения оптимальной концентрации материнских антител, передаваемых плоду, АКДС-м должна применяться преимущественно в течение III или во 2-й половине II триместра (после 20 нед. беременности). Ежегодная противогриппозная вакцинация (инактивированным вирусом) рекомендуется в любом триместре, если беременность совпадает с сезонной вспышкой гриппа. Некоторые вакцины, включая полисахаридную менингококковую, инактивированную полиомиелитную вакцины и вакцины от вирусных гепатитов А и В, признанные безопасными во время беременности, могут быть назначены исходя из риска

применения. Антирабическая профилактика после укусов при помощи антирабического иммуноглобулина и вакцины должна применяться после любого средне- или высокорискового воздействия с подозрением на возможное инфицирование вирусом бешенства; применение антирабической вакцины в профилактических целях может проводиться у туристов при высоком риске заражения.

Большинство живых вирусных вакцин, включая вакцину против кори, эпидемического паротита и краснухи, вакцину от ветряной оспы и живую аттенуированную противогриппозную вакцину, имеют противопоказания в период беременности; исключение составляет вакцина против желтой лихорадки, для которой ACIP рассматривает беременность как показание к применению. Если при невозможности отмены туристической поездки риски заражения вирусом желтой лихорадки выше, чем риски вакцинации, беременная женщина должна быть вакцинирована. Если риски вакцинации преобладают над рисками заражения вирусом желтой лихорадки, беременной следует отказать в медицинском вмешательстве в рамках осуществления законодательства в сфере здравоохранения. Вследствие влияния беременности на функционирование иммунной системы необходимо рассмотреть возможность проведения серологического исследования для документированного контроля иммунного ответа на вакцинацию против желтой лихорадки. Постконтактное ведение неиммунизированных беременных, беззащитных перед вирусами кори или краснухи, может проводиться при помощи назначения иммуноглобулина в течение 6 дней для кори или иммуноглобулина против вирусов краснухи в течение 10 дней. Женщинам, которые планируют забеременеть, следует рекомендовать 4-недельную паузу перед зачатием после применения живой вирусной вакцины. Для некоторых вакцин, применяющихся в качестве средства иммунизации перед туристическими поездками, включая вакцину против японского энцефалита и тифозную вакцину, отсутствуют какие-либо данные по специфическим рекомендациям по использованию у беременных.

Краткий обзор современных рекомендаций ACIP по вакцинации беременных доступен на сайте [www.cdc.gov/vaccines/pubs/preg-guide.htm](http://www.cdc.gov/vaccines/pubs/preg-guide.htm).

**Кормление грудью и вакцинация.** Ни живые, ни инактивированные вакцины не влияют на безопасность грудного вскармливания для матерей или младенцев. Грудное вскармливание не влияет на эффект от иммунизации и не является противопоказанием ни для какой вакцины. Младенцы на грудном вскармливании должны быть вакцинированы согласно обычным календарям вакцинации.

Инактивированные вакцины не размножаются в организме. Таким образом, они не подвергнут особому риску мать, кормящую грудью, или ее детей. Хотя живые вакцины размножаются в теле матери, большинство из них не попадает в грудное молоко. Вакцина вируса краснухи может попадать в грудное молоко, однако вирус, как правило, не влияет на ребенка, но если и так, то он хорошо поддается лечению.

## Перспективы развития

## 5.2

Помимо защиты матери иммунизация во время беременности может защитить новорожденного от инфекционных агентов, способных нанести серьезный ущерб вскоре после рождения или в первые месяцы жизни. Примеры таких агентов включают инфекцию СГВ и инвазивную инфекцию *H. influenzae*. В этих случаях материнская вакцинация может обеспечить пассивный иммунитет плода и новорожденного, пото-

му что антитела (иммуноглобулин G), продуцируемые матерью, будут проникать через плаценту.

Закон о вакцинации обязует врачей вести строгий учет прививок против дифтерии—столбняка—коклюша, полиомиелита, кори—свинки—краснухи и *H. influenzae* типа B, фиксировать номера партий. Закон о вакцине также требует вести отчетность любых нежелательных побочных действий. Хотя эти четыре вакцины в настоящее время не имеют широкого распространения в акушерстве (возможно, за исключением *H. influenzae* типа B), это требование должно применяться ко всем иммунизационным агентам.

akusher-lib.ru

# ЛИТЕРАТУРА

1. *Баев О. Р., Васильченко О. Н., Кан Н. Е.* [и др.]. Преждевременный разрыв плодных оболочек. (Преждевременное излитие вод) // Акушерство и гинекология. — 2013. — Т. 9. — С. 123—134.
2. *Гуртовой Б. Л., Кулаков В. И., Воропаева С.* Применение антибиотиков в акушерстве и гинекологии. — М.: Триада-Х, 2004. — 175 с.
3. *Коробков Н. А.* Руководство по пуэрперию / Н. А. Коробков. — СПб.: СпецЛит, 2015. — 647 с.: ил.
4. *Коробков Н. А., Осипова Н. А., Новикова Т. В.* Обоснование применения эмпирической антибактериальной терапии у рожениц с послеродовым эндометритом на основании микробиологического исследования отделяемого из полости матки // Бюллетень Федерального центра сердца, крови и эндокринологии им. В. А. Алмазова. — 2012. — Т. 4. — С. 21—27.
5. *Коробков Н. А.* Микробиологическая диагностика послеродового эндометрита // Ученые записки СПбГМУ им. акад. И. П. Павлова. — 2013. — Т. 20, № 3. — С. 80—83.
6. *Коробков Н. А.* Неклостридиальная анаэробная инфекция I этапа септических послеродовых осложнений // Ученые записки СПбГМУ им. акад. И. П. Павлова. — 2013. — Т. 20, № 2. — С. 80—82.
7. *Коробков Н. А.* Анаэробная раневая инфекция пуэрперального периода // Ученые записки СПбГМУ им. акад. И. П. Павлова. — 2013. — Т. 20, № 4. — С. 35—38.
8. *Макаров О. В.* Инфекции в акушерстве и гинекологии / О. В. Макаров. — М.: МЕДпресс-информ, 2007. — 464 с.: ил.
9. Международная классификация болезней X пересмотра (МКБ-10) [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <http://apps.who.int/classifications/icd10/browse/2016/en#/P35-P39>.
10. Приказ Министерства здравоохранения РФ от 10 февраля 2003 г. № 50 «О совершенствовании акушерско-гинекологической помощи в амбулаторно-поликлинических учреждениях» [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <http://www.medpravo.ru/PRICMZ/PricMZ2003/50/50.html>.
11. Приказ Министерства здравоохранения РФ от 1 ноября 2012 г. № 572н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю „акушерство и гинекология“ (за исключением использования вспомогательных репродуктивных технологий)» [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <http://www.rosminzdrav.ru/documents/5828-prikaz-minzdrava-rossii-ot-12-noyabrya-2012g-572n>.
12. *Савельева Г. М., Караганова Е. Я., Карабанович Я. В.* [и др.]. Преждевременное излитие околоплодных вод при доношенной беременности. Принципы ведения родов // Акушерство и гинекология. — 2009. — № 4. — С. 6
13. *Серов В. Н., Баев О. Р., Шмаков Р. Г.* Кесарево сечение: показания, методы обезболивания, хирургическая техника: клинические рекомендации. — 2014 [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <http://base.garant.ru/70931062/>
14. *Сидорова И. С.* Внутриутробная инфекция: Ведение беременности, родов и послеродового периода: учеб. пособие / И. С. Сидорова, И. О. Макаров, Н. А. Матвиенко. — 3-е изд. — М.: МЕДпресс-информ, 2011. — 160 с.



15. *Стрижаков А. Н., Давыдов А. И., Бавв О. Р.* Генитальные инфекции / Н. А. Стрижаков. — М. : Династия, 2003. — 134 с.: ил.
16. European STD Guidelines // *Int. J. STD&AIDS.* — 2011. — № 12. — Suppl. 3.
17. *Nabhan A. F.* Routes of administration of antibiotic prophylaxis for preventing infection after caesarean section // *Cochrane Database of Systematic Reviews.* — 2015, № 9. Art. № : CD011876.
18. *Tita A. T. N., Rouse D. J., Blackwell S.* [et al.]. Evolving concepts in antibiotic prophylaxis for cesarean delivery: a systematic review // *Obstet. Gynecol.* — 2009. — Vol. 113(3). — P. 657—682.
19. *Chang S. C., Chen Y. C., Hsu L. Y.* Epidemiology study of pathogens causing nosocomial infections // *Formos Med. Assoc.* — 2011. — Vol. 89. — P. 1023—1030.
20. *Cistema C., Ezpeleta M.* Sola If 18<sup>th</sup> European Congress of clinical microbiology and infectious diseases. — 2010. — P. 874.
21. Clinical significance of singleton pregnancies complicated by placental abruption associated with histological chorioamnionitis / *S. Suzuki, Y. Hiraizumi, E. Yamashita* [et al.] // *J. Nippon. Med. Sch.* — 2010. — Vol. 77, № 4. — P. 204—208.
22. *Costantine M. M., Rahman M., Ghulmiyah L.* [et al.]. Timing of perioperative antibiotics for cesarean delivery: a meta-analysis. // *Am J Obstet Gynecol.* — 2008. — Vol. 199(3). — P. 301—306.
23. *Cousens S.* Antibiotics for pre-term pre-labour rupture of membranes: prevention of neonatal deaths due to complications of pre-term birth and infection / *S. Cousens, H. Blencowe, M. Gravett, J. E. Lawn* // *Int. J. Epidemiol.* — 2010. — Vol. 39. — Suppl. 1. — P. 134—143.
24. *Delaney S., Shaffer B. L., Cheng Y. W.* [et al.]. Predictors of cesarean delivery in women undergoing labor induction with a Foley balloon // *J Matern Fetal Neonatal Med.* — 2014 Jul. — Vol. 31. — P. 1.
25. *Goldenberg R., Culhane J., Iams J.* [et al.]. Epidemiology and causes of preterm birth. *The Lancet.* — 2008. — 371 (9606) : 75—84.
26. *Goldenberg R., Hauth J., Andrews W.* Intrauterine infection and preterm delivery. // *New England Journal of Medicine.* — 2000. — Vol. 342 (20). — P. 1500—1507.
27. *Kalaranjini S., Veena P., Rani R.* Comparison of administration of single dose ceftriaxone for elective caesarean section before skin incision and after cord clamping in preventing post-operative infectious morbidity // *Arch Gynecol Obstet.* — 2013. — Vol. 288(6). — P. 1263.
28. *Kaimal A. J., Zlatnik M. G., Cheng Y. W.* [et al.]. Effect of a change in policy regarding the timing of prophylactic antibiotics on the rate of post-cesarean delivery surgical-site infections // *Am J Obstet Gynecol.* — 2008. — Vol. 199(3) : 310.e1—310.e5.
29. *Kimberly A., Workowski M. D., Stuart Berman M. D.* (prepared). Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Sexually Transmitted Diseases. Treatment Guidelines. *MMWR Recomm Rep.* 2010; 59 (RR12):1.
30. *Kurasawa K., Yamamoto M., Usami Y.* [et al.]. Significance of cervical ripening in pre-induction treatment for premature rupture of membranes at term // *J Obstet Gynaecol Res.* — 2014. — Jan. — 40(1) : 32.

31. Lee S., Lee J., Seong H. [et al.]. The clinical significance of a positive Amnisure test in women with term labor with intact membranes // *J. Matern Fetal Neonatal Med.* — 2009. — 22 (4) : 305—310.
32. Lisonkova S. Temporal trends in neonatal outcomes following iatrogenic preterm delivery / S. Lisonkova, J. A. Hutcheon, K. S. Joseph // *BMC Pregnancy Childbirth.* — 2011. — Vol. 11 [Electronic resource]. URL: <http://www.biomedcentral.com/1471-2393/11/39>.
33. Mathew T., Mac Dorman M. Infant Mortality Statistics from the 2003 Period Linked Birth/Infant Death Data Set // *National Vital Statistics Reports.* — 2006. — Vol. 54. — P. 16.
34. McCarthy A. E., Victor G., Ramotar K. [et al.]. Risk factors for acquiring ampicillin-resistant enterococci and clinical outcomes at a Canadian tertiary-care hospital // *J Clin Microbiol.* — 2011. — Vol. 11. — P. 2671—2676.
35. Moellering R. C. Enterococcus species, Streptococcus bovis, and Leuconostoc species // Mandell G. L., Bennett J. E., Dolin R. (editors). Principles and Practice of Infectious Diseases. — 5-th ed. — Philadelphia : Churchill Livingstone, 2008. — P. 2147.
36. Monif G. R. G., Barcer D. A. Infectious diseases in obstetrics and gynecology. — 1<sup>st</sup> end. — N. Y : The Parthenon Publishing Group, 2005. — 1434 p.
37. National Committee for Clinical Laboratory Standards. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing: 14 informational supplement. Approved standard M100-S14. Wayne, PA; 2004.
38. Neonatal outcomes in twin pregnancies delivered moderately preterm, late preterm, and term / J. S. Refuerzo, V. Momirova, A. M. Peaceman [et al.] // *Am. J. Perinatol.* — 2010. — Vol. 27, № 7. — P. 537—542.
39. Pintucci A., Meregalli V., Colombo P. [et al.]. Premature rupture of membranes at term in low risk women: how long should we wait in the latent phase? // *J Perinat Med.* — 2014 Mar. — 42(2) : 189.
40. Radcliffe K. W. (ed.) European STD Guidelines // *International Journal of STD&AIDS.* 2001 October;12 (Suppl 3). Access mode [Electronic resource]. URL: <http://www.hawaii.edu/hivandaids/EuropeanSTIManagementGuidelines>.
41. Radoff K. A. Orally administered misoprostol for induction of labor with prelabor rupture of membranes at term // *J Midwifery Womens Health.* — 2014 May-Jun. — 59(3) : 254.
42. Selected case presentations of anaerobic infections / S. D. Allen [et al.] // *J. fi 2012 Anaerobe: the 7 th Biennial Congress of the Anaerobe Society of the Americans (Annapolis, Man land USA, 19—21 juli 2012).* — Annapolis, Man land USA, 2014. — P. 136.
43. Verani J. R. Prevention of perinatal group B streptococcal disease — revised guidelines from CDC, 2010 / J. R. Verani, L. McGee, S. J. Schrag // *MMWR Recomm. Rep.* — 2010. — Vol. 59. — N RR-10.— P. 1—36.
44. Zelli P., Boussat B., Reynaud J. C. [et al.] Premature rupture of membranes at term on unfavourable cervix: immediate or delayed induction? *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris).* — 2013 Nov. — 42(7) : 671.

45. Васильев В. В. Диагностика и прогнозирование некоторых врожденных инфекций в системе «беременная—плод—ребенок первого года жизни» / В. В. Васильев, Н. В. Скрипченко, Е. С. Романова, Г. М. Ушакова [и др.] // Росс. вестник перинатологии и педиатрии. — 2013. — Т. 58, № 3. — С. 92.
46. Васильев В. В. Реактивация латентной цитомегаловирусной инфекции как причина врожденного заболевания / В. В. Васильев, Е. А. Мурина, А. С. Кветная [и др.] // Российский семейный врач. — 2013. — Т. 17, № 1. — С. 36.
47. Диагностика, лечение и профилактика врожденной цитомегаловирусной инфекции // Национальные клинические рекомендации [Электронный ресурс]. — Режим доступа: [http://193.232.7.120/feml/clinical\\_ref/0001426257S/HTML/](http://193.232.7.120/feml/clinical_ref/0001426257S/HTML/) (Дата обращения: 15.03.2017).
48. Инфекционные болезни : учеб. пособие для студентов 5-го курса лечебного и медико-профилактического факультетов / под ред. Ю. В. Лобзина. — СПб. : Изд-во СЗГМУ им. И. И. Мечникова, 2013. — 360 с.
49. Лобзин Ю. В., Васильев В. В., Скрипченко Н. В. [и др.]. Актуальные аспекты врожденных инфекций в России // Журнал инфектологии. — 2010. — Т. 2, № 2. — С. 14—24.
50. Лобзин Ю. В., Васильев В. В. Ключевые аспекты проблемы врожденных инфекций // Журнал инфектологии. — 2014. — Т. 6, № 3. — С. 5—14.
51. Лобзин Ю. В. Актуальные аспекты врожденных инфекций в России / Лобзин Ю. В., Васильев В. В., Скрипченко Н. В. [и др.] // Журнал инфектологии. — 2010. — Т. 2, № 2. — С. 14.
52. Международная классификация болезней X пересмотра (МКБ-10) [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <http://apps.who.int/classifications/icd10/browse/2016/en#/P35-P39> (Дата обращения: 06.08.2017).
53. Сидорова И. С. Внутриутробная инфекция: Ведение беременности, родов и послеродового периода: Учеб. пособие / И. С. Сидорова, И. О. Макаров, Н. А. Матвиенко. — 3-е изд. — М. : МЕДпресс-информ, 2011. — 160 с.
54. Coll O., Benoist G., Ville Y. [et al.]. Guidelines on CMV congenital infection: WAPM Perinatal Infections Working Group // J. Perinat. Med. — 2009. — Vol. 37, № 5. — P. 433—45.
55. Kitaima J., Inoue H., Ohga S. [et al.]. Differential transmission and postnatal outcomes in triplets with intrauterine cytomegalovirus infection // J. Pediatr Dev Pathol. — 2012. — Vol. 15, № 2. — P. 151—155.
56. Enders G., Diaminger A., Bader U. [et al.]. Intrauterine transmission and clinical outcome of 248 pregnancies with primary cytomegalovirus infection in relation to gestational age // J. Clin. Virol. — 2011. — Vol. 52, № 3. — P. 244—246.
57. Robert-Gangneux F., Dardy M.-L. Epidemiology of and diagnostic strategies for toxoplasmosis // Clin. Microbiol. Rev. — 2012. — Vol. 25, № 2. — P. 264—296.
58. Sato A., Hirano H., Miura H. [et al.]. Intrauterine therapy with cytomegalovirus hyperimmunoglobulin for a fetus congenitally infected with cytomegalovirus // J. Obstet. Gynaecol Res. — 2007. — Vol. 33, № 5. — P. 718—721.



## **Часть II**

### **ВРОЖДЕННЫЕ ИНФЕКЦИИ, ИНФЕКЦИИ TORCH-КОМПЛЕКСА**

- |   |     |
|---|-----|
| <b>6.</b> Ключевые аспекты проблемы врожденных инфекционных заболеваний                       | 289 |
| <b>7.</b> Современная оценка риска развития врожденных инфекционных заболеваний               | 305 |
| <b>8.</b> Ведение беременных с рисками развития отдельных врожденных инфекционных заболеваний | 320 |

# ГЛАВА 6. КЛЮЧЕВЫЕ АСПЕКТЫ ПРОБЛЕМЫ ВРОЖДЕННЫХ ИНФЕКЦИОННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

- 6.1. Терминология, определения и вопросы классификаций
- 6.2. Актуальность
- 6.3. Организационно-методические подходы к диагностике, лечению и профилактике врожденных инфекций (анализ сложившейся практики)

Исторически сложилось (и сегодня закреплено в действующих руководящих документах всех мало-мальски развитых стран), что оказание медицинской помощи, относящейся к репродуктивной сфере женщин, возложено на врача, специальность которого в наши дни называется «акушер-гинеколог».

Развитие собственно акушерства и гинекологии однозначно продемонстрировало необходимость участия в процессе сопровождения планирования, собственно беременности и родов врачей, специализирующихся в других областях медицины (кардиологов, гематологов, хирургов, генетиков, эндокринологов и др.).

Расширение спектра знаний о негативном влиянии на репродуктивную сферу женщин разнообразной патологии привело, с одной стороны, к осознанию акушерами-гинекологами потребности в консультировании пациентов соответствующими «узкими» специалистами, имеющими знания об особенностях их профильной патологии применительно к беременным и женщинам, планирующим ее, с другой — к потребности в расширении представлений акушеров-гинекологов в «непрофильной» патологии (состояниях) на современном уровне с целью обеспечения преемственности в оказании помощи (лечащим врачом женщины является именно акушер-гинеколог).

Так как ниже речь идет об инфекционных заболеваниях матери, плода и детей, одним из ключевых вопросов, нуждающихся в правильном и одинаковом понимании как акушерами-гинекологами, так и врачами других специальностей, является современная трактовка основополагающих терминов, относящихся к специальности «инфекционные болезни».

## Терминология, определения и вопросы классификаций

6.1

Анализ сложившейся практики, требований, изложенных в руководящих документах, действующих клинических рекомендациях, результатов научных исследований свидетельствует, что существует настоятельная необходимость единого понимания современных значений некоторых терминов, широко используемых в этой области.

Инфекция — широкое общебиологическое понятие, характеризующее проникновение патогенного возбудителя в другой более высокоорганизованный организм и их дальнейшее антагонистическое взаимоотношение.

Инфекционный процесс — ограниченное во времени сложное взаимодействие биологических систем микро- и макроорганизма, протекающее в определенных усло-

виях внешней среды, проявляющееся на субмолекулярном, субклеточном, клеточном, тканевом, органном и организменном уровнях.

С этой точки зрения инфекционная болезнь — это конкретная форма проявления инфекционного процесса, отражающая степень его развития и имеющая характерные нозологические признаки.

Исторически инфекционные болезни (заболевания) определяются как обширная группа болезней, вызванных патогенными возбудителями, которые могут передаваться от зараженного человека или животного здоровому (контагиозность) и способны к массовому (эпидемическому) распространению. Для инфекционных болезней характерны специфичность этиологического агента, цикличность течения и формирование иммунитета.

Следует различать инфекционные заболевания и множество других болезней, в развитии которых на том или ином этапе принимают участие микроорганизмы. Так, аппендицит развивается в том числе при участии микроорганизмов, но это не инфекционное заболевание, за исключением случаев, когда этиологическим агентом являются иерсинии. Сепсис полиэтиологичен, ацикличен, после него, как правило, не формируется иммунитет, соответственно, он не является инфекционным заболеванием. Однако если сепсис вызван менингококками (менингококкемия), то его лечение — прерогатива врача-инфекциониста, так как в данном случае менингококковый сепсис — лишь отдельная клиническая форма инфекционного заболевания (генерализованная форма менингококковой инфекции).

В практической деятельности, научной литературе термины «инфекция» и «инфекционные болезни» нередко употребляются в качестве синонимов. Однако они таковыми не являются. Понимание различий весьма важно с практической точки зрения, так как они (различия) определяют диагностические и лечебные подходы.

Применительно к перинатальной патологии можно привести следующий пример. В МКБ-Х есть глава XVI “Certain conditions originating in the perinatal period”, в которой имеется раздел “Infections specific to the perinatal period (P35-P39)”. В русскоязычной действующей версии название раздела переведено как «Инфекционные болезни, специфичные для перинатального периода (P35-P39)».

Внутренняя структура раздела в русскоязычной версии представлена врожденными вирусными инфекциями (P35): краснуха, цитомегаловирусная инфекция (ЦМВИ), ВПГ-инфекция, вирусный гепатит, ветряная оспа, другие и неуточненные; бактериальным сепсисом новорожденного (P36); другими врожденными инфекционными и паразитарными болезнями (P37): туберкулез, токсоплазмоз, листериоз, малярия, кандидоз, другие и неуточненные; омфалитом (P38); другими *инфекционными болезнями (курсив авт.)*, специфичными для перинатального периода (P39): неонатальный инфекционный мастит, конъюнктивит и дакриоцистит, внутриамниотическая инфекция, неонатальные инфекции мочевых путей кожных покровов, другие и неуточненные (P35-P39).

С точки зрения определения основных понятий омфалит (P38), мастит, дакриоцистит, конъюнктивит и ВАИ никак не могут быть «инфекционными болезнями». Кроме того, термин “*infective, (mastitis)*”, который может переводиться как «инфекционный», в английском языке имеет основное значение «заразный» в смысле — «вызываемый заразным микроорганизмом». Мастит, как и омфалит, дакриоцистит и конъюнктивит, не является инфекционным заболеванием, они полиэтиологичны, не имеют эпидемического распространения и не формируют иммунитет. Неонатальный хламидийный конъюнктивит может рассматриваться как инфекционное заболевание только при условии проявления общей хламидийной инфекции (генерализованной, распростра-

ненной) в виде поражения глаза. Однако на практике этим заболеванием занимаются офтальмологи, т. е. ведущим и определяющим является не этиология, а пораженный орган.

Таким образом, ничего из перечисленного в Р39 не имеет отношения к «инфекционным болезням», название рубрики (на самом деле «Р» — это сокращение термина *“paragraph”*, параграф) должно переводиться и трактоваться как «другие инфекции (курсив авт.), специфичные для перинатального периода».

Понимание этих различий применительно к проблемам перинатологии важно не только с научной точки зрения, но в первую очередь связано с потребностями практической деятельности акушера-гинеколога.

Рубрики Р35 и Р37 кодируют собственно инфекционные заболевания плода и новорожденного, поэтому к оценке риска их развития, диагностике, лечению и профилактике должны привлекаться специалисты в области инфекционных заболеваний. Бактериальный сепсис новорожденного (Р36) и омфалит (Р38) — прерогатива неонатолога-хирурга, а рубрика Р39 — хирургов, офтальмологов, акушеров-гинекологов, дерматологов, нефрологов и других специалистов.

Следует также остановиться на употреблении терминов «внутриутробные инфекции» (ВУИ) и «врожденные инфекции» (ВИ).

Используемые в современной англоязычной литературе термины, относящиеся к заболеваниям, передающимся от матери плоду (*“vertically transmitted infection”*, *“mother-to-child infections”*, *“congenital infections”* и *“intrauterine infections”*), далеко не всегда являются синонимами и не могут быть заменены друг другом без потери смысла высказывания.

Термином ВИ, как правило, обозначаются ситуации, требующие точного указания на то, что заражение плода произошло в период пребывания в полости матки. В отношении врожденного токсоплазмоза или краснухи в подавляющем большинстве случаев применяется прилагательное *“congenital”* (врожденный), но не *“intrauterine”* (внутриматочный, внутриутробный), хотя плод заражается возбудителями этих заболеваний исключительно трансплацентарно, т. е. внутриутробно. В отношении цитомегаловирусной инфекции также употребляется термин *“congenital”*, несмотря на то что заражение плода может наступать как трансплацентарно, так и в ходе родов. Исключением являются описания конкретных клинических случаев, в которых имеет значение именно путь заражения плода (трансплацентарно, интранатально) или обосновывается антенатальная терапия.

Необходимо подчеркнуть, что начиная с 2006 г. в англоязычной научной литературе термин *“congenital infection”* в значении «внутриутробное инфицирование» употребляется только в смысловом значении «факт попадания инфекционного агента к плоду», но не в значении «процесс внутриутробного проникновения микроорганизмов к плоду, при котором отсутствуют признаки инфекционной болезни плода». «Процесс» — патогенетический термин, процесс имеет начало, развитие и окончание (этапы, фазы), характерные для каждого из этапов (фаз) проявления, которые могут быть обнаружены теми или иными методами исследований («диагностировать процесс»)<sup>1</sup>.

Современные представления о механизмах развития инфекционного процесса, опыт зарубежных и отечественных исследователей опровергают тезис о том, что «диагноз внутриутробного инфицирования у новорожденного устанавливается на основании выделения возбудителя из клеток крови, ликвора и других источников, выявления

<sup>1</sup>Цит. по: Сидорова И. С. Внутриутробная инфекция. Ведение беременности, родов и послеродового периода : учеб. пособие / И. С. Сидорова, И. О. Макаров, Н. А. Матвиенко. — 3-е изд. — М. : МЕДпресс-информ, 2011. — 160 с. — С. 5–6.

антител IgM и низкоavidных антител IgG на патоген в пуповинной крови» (подчеркивание автора).<sup>1</sup>

Кровь и ликвор человека «в норме» стерильны. Наличие микроорганизмов в этих биологических жидкостях является либо этапом патогенеза типичного инфекционного заболевания (например, паразитемия при остром врожденном токсоплазмозе), либо проявлением сепсиса (о выявлении генетического материала некоторых микроорганизмов в крови новорожденных с последующей его элиминацией см. ниже).

Один из ключевых признаков инфекционной *болезни* — формирование специфического иммунного ответа (как этап — сероконверсия). Если у новорожденного выявляются специфические IgM, ребенок переносит инфекционную болезнь, а не является «*всего лишь*» внутриутробно инфицированным, что «...не означает обязательного развития инфекционного заболевания»<sup>2</sup>. Наличие специфических IgM у новорожденного — основание для установления диагноза соответствующей врожденной инфекции даже при отсутствии клинических проявлений (субклиническая форма) и разработки индивидуально ориентированных диагностических, лечебных мероприятий, схемы динамического диспансерного наблюдения.

Технология сбора пуповинной крови в клинической практике не подразумевает ее раздельного получения из вены и артерии. Иммуноглобулины класса IgM, в отличие от IgG, не преодолевают плацентарный барьер. Плод и ребенок первых месяцев жизни синтезируют специфические антитела в крайне незначительных количествах, редко превышающих порог чувствительности используемых тест-систем. Следствием этого является эксклюзивное выявление специфических IgM в сыворотке крови ребенка первых трех месяцев жизни при проведении исследований не только высокочувствительными, но высокоспецифичными методами.

Поэтому выявление в пуповинной крови специфических IgM на практике, как правило, отражает недостаточную специфичность тест-систем при их высокой чувствительности. Обнаружение низкоavidных IgG в том же образце подтверждает именно острое инфекционное заболевание у *матери (но не у ребенка)*, потому что при обострении/реактивации хронической/латентной инфекции верифицируемые IgG будут *высокоavidными!*

Именно недооценка значения риска обострения/реактивации (заражения новым штаммом) некоторых инфекционных заболеваний в развитии ВИ обуславливает огромное количество случаев врожденной ЦМВИ в мире.

«Все заболевания, этиопатогенетически связанные с передачей инфекционных агентов от матери к плоду (анте- и интранатально), целесообразно называть „врожденными инфекциями“, независимо от наличия/отсутствия их клинических проявлений. При этом некоторые из этих заболеваний отвечают критериям термина „врожденное инфекционное заболевание“ (краснуха, ЦМВИ, инфекция, вызванная вирусом простого герпеса человека 1-го и 2-го типов, и ряд других)»<sup>3</sup>.

Термин «внутриутробная инфекция» — более узкое понятие и может использоваться исключительно для указания на то, что плод на момент его инфицирования находился в полости матки.

Вместо термина «внутриутробное инфицирование» более обоснованным является использование термина «транзитное выявление» (антител, антигенов, генетиче-

<sup>1</sup> Указ. соч. — С. 6.

<sup>2</sup> Там же.

<sup>3</sup> Цит. по: Лобзин Ю. В., Васильев В. В. Ключевые аспекты проблемы врожденных инфекций // Журнал инфектологии. — 2014. — Т. 6, № 3. — С. 5—14.



ского материала) соответствующих возбудителей (пример — спонтанная элиминация генетического материала вируса гепатита С у детей первых шести месяцев жизни) или «субклиническая форма» соответствующего инфекционного заболевания (пример — повторное, на протяжении более одного месяца, выявление генетического материала цитомегаловируса в биологических жидкостях новорожденного, не имеющего клинических проявлений цитомегаловирусной инфекции при рождении).

## ЛИТЕРАТУРА

1. *Васильев В. В.* Диагностика и прогнозирование некоторых врожденных инфекций в системе «беременная—плод—ребенок первого года жизни» / В. В. Васильев, Н. В. Скрипченко, Е. С. Романова, Г. М. Ушакова [и др.] // Рос. вестник перинатологии и педиатрии. — 2013. — Т. 58, № 3. — С. 92—97.
2. *Васильев В. В.* Реактивация латентной цитомегаловирусной инфекции как причина врожденного заболевания / В. В. Васильев, Е. А. Мурина, А. С. Кветная [и др.] // Российский семейный врач. — 2013. — Т. 17, № 1. — С. 36—39.
3. Диагностика, лечение и профилактика врожденной цитомегаловирусной инфекции // Национальные клинические рекомендации [Электронный ресурс]. — Режим доступа: [http://193.232.7.120/feml/clinical\\_ref/0001426257S/HTML/](http://193.232.7.120/feml/clinical_ref/0001426257S/HTML/) (Дата обращения: 15.03.2017).
4. Инфекционные болезни: учеб. пособие для студентов 5-го курса лечебного и медико-профилактического факультетов / под ред. Ю. В. Лобзина. — СПб.: Изд-во СЗГМУ им. И. И. Мечникова, 2013. — 360 с.
5. *Лобзин Ю. В., Васильев В. В., Скрипченко Н. В.* [и др.]. Актуальные аспекты врожденных инфекций в России // Журнал инфектологии. — 2010. — Т. 2, № 2. — С. 14—24.
6. *Лобзин Ю. В., Васильев В. В.* Ключевые аспекты проблемы врожденных инфекций // Журнал инфектологии. — 2014. — Т. 6, № 3. — С. 5—14.
7. *Лобзин Ю. В.* Актуальные аспекты врожденных инфекций в России / Ю. В. Лобзин, В. В. Васильев, Н. В. Скрипченко [и др.] // Журнал инфектологии. — 2010. — Т. 2, № 2. — С. 14—24.
8. Международная классификация болезней X пересмотра (МКБ-10) [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <http://apps.who.int/classifications/icd10/browse/2016/en#/P35-P39> (Дата обращения: 06.08.2017).
9. *Сидорова И. С.* Внутриутробная инфекция. Ведение беременности, родов и послеродового периода : учеб. пособие / И. С. Сидорова, И. О. Макаров, Н. А. Матвиенко. — 3-е изд. — М.: МЕДпресс-информ, 2011. — 160 с.
10. *Coll O., Benoist G., Ville Y.* [et al.]. Guidelines on CMV congenital infection: WAPM Perinatal Infections Working Group // J. Perinat. Med. — 2009. — Vol. 37, № 5. — P. 433—45.
11. *Kitaima J., Inoue H., Ohga S.* [et al.]. Differential transmission and postnatal outcomes in triplets with intrauterine cytomegalovirus infection // J. Pediatr Dev Pathol. — 2012 Mar-Apr. — Vol. 15, № 2. — P. 151—5.

12. *Enders G., Diaminger A., Bader U.* [et al.]. Intrauterine transmission and clinical outcome of 248 pregnancies with primary cytomegalovirus infection in relation to gestational age // *J. Clin. Virol.* — 2011 Nov. — Vol. 52, № 3. — P. 244—246.
13. *Robert-Gangneux F., Dardy M.-L.* Epidemiology of and diagnostic strategies for toxoplasmosis // *Clin. Microbiol. Rev.* — 2012. — Vol. 25, № 2. — P. 264—296.
14. *Sato A., Hirano H., Miura H.* [et al.]. Intrauterine therapy with cytomegalovirus hyperimmunoglobulin for a fetus congenitally infected with cytomegalovirus // *J. Obstet. Gynaecol. Res.* — 2007 Oct. — Vol. 33, № 5. — P. 718—721.

## Актуальность

## 6.2

Актуальность проблемы ВИ в целом в России обусловлена их высокой частотой (до 25 % от числа живорожденных, до 50 % и более в структуре перинатальных потерь), тяжестью течения и исходов (инвалидизация более 30 %), значительным экономическим ущербом, связанным с затратами на диагностику, лечение, динамическое диспансерное наблюдение за этими детьми, их социальную адаптацию и реабилитацию.

Частота отдельных ВИЗ неодинакова. По оценочным данным, в РФ ежегодно может наблюдаться до 400 случаев врожденной краснухи, до 1 тысячи случаев врожденного токсоплазмоза (экспертные оценки). Частота врожденной ЦМВИ в РФ неизвестна, в США оценивается как 0,6 % от числа всех новорожденных, врожденной ИВПГ — 1 случай на тысячу новорожденных, хамидиоз, микоплазмоз — до 15 % от числа новорожденных, парвовирусной инфекции (ПВИ) — 1 случай на 400 новорожденных.

ВИЗ характеризуются тяжестью течения и высокой частотой неблагоприятных исходов. Летальность при врожденном манифестном токсоплазмозе составляет 12 %, врожденной ИВПГ — до 90 %, энтеровирусной инфекции — 80 %, ПВИ — до 25 %, подостром склерозирующем панэнцефалите (следствие врожденной краснухи) — 100 %.

Велико социальное бремя ВИЗ. Врожденный токсоплазмоз сопоставим по суммарному бремени болезни с сальмонеллезом, хотя встречается намного реже последнего. По оценочным данным, только прямые медицинские затраты на динамическое наблюдение в течение первого года жизни за детьми с врожденной краснухой в РФ могут составлять до 2 млрд долларов.

В РФ подтвержденная частота перинатальной смертности в результате инфекционно-воспалительных процессов составляет более 10 %, уступая только внутриутробной асфиксии, респираторным расстройствам и врожденным аномалиям. Особенно существенную роль инфекции играют в структуре ранней неонатальной смертности, где они занимают 2—3-е места. Возрастание значимости ВИ в перинатологии связано с появлением более информативных методов диагностики и расширением спектра изучаемых возбудителей. Кроме того, истинное увеличение частоты этой патологии может быть обусловлено возрастанием инфицированности женщин репродуктивного возраста.

Заключение о частоте той или иной инфекционной перинатальной патологии выносятся обычно ретроспективно, на основании материалов о выявлении больных детей. Тотального скрининга на перинатально значимые инфекции нет ни в одной стране мира. В результате не учитываются случаи, когда у инфицированных матерей роди-

лись здоровые дети. Искажению истинных показателей инфицированности, заболеваемости, риска вертикальной передачи возбудителей способствует:

- отсутствие микробиологического мониторинга всех плодов при прерванной беременности;
- отсутствие обязательного микробиологического изучения тканей мертворожденных детей, плацент во всех случаях преждевременных, осложненных родов, завершившихся рождением больного, слабого или маловесного ребенка;
- частое латентное течение патологического процесса;
- объективная сложность пренатальной лабораторной диагностики;
- недостаточная подготовка специалистов в области оценки риска развития ВИ;
- несоответствие положений ряда руководящих документов современным возможностям диагностики, терапии и профилактики ВИ;
- недостаточная преемственность в системе «женская консультация—родильный дом—отделение патологии новорожденных».

В результате значительная часть ВИ остается нераспознанной и при статическом анализе учитывается как следствие осложнений родового акта, внутриутробной асфиксии, синдрома респираторных расстройств и других патологических состояний.

Сегодня известно, что развитие ВИ могут вызывать более 50 различных агентов вирусной, бактериальной, протозойной, грибковой природы. Естественно, что частота вызываемой ими патологии неодинакова (врожденная цитомегаловирусная инфекция — не редкость, врожденный аскаридоз — казуистика), не редкость — сочетание возбудителей. В структуре антенатальной смертности вследствие ВИ вирусные инфекции достигают 27 %, бактериальные — 17 %, смешанной этиологии — до 26—30 %.

В последние годы в структуре перинатальной патологии возросло значение сексуально-трансмиссивных внутриклеточных инфекционных агентов: хламидий, микоплазм, уреоплазм и вирусов. Частота поражения плода при урогенитальных инфекциях, ассоциированных с уреа- или микоплазмами у беременных, составляет 40—50 %, а при хламидиозе достигает 70 %.

Доля рождения детей с признаками бактериальной внутриутробной инфекции, обусловленной банальной условно-патогенной микрофлорой, составляет 20—30 %. У матерей, от которых произошло инфицирование, обычно выявляют значительные нарушения в составе микробиоценоза влагалища (у 60—65 % обнаруживают кандидозный вульвовагинит или БВ).

В последние 15 лет наблюдается изменение этиологической структуры перинатальных инфекций. Отчасти это обусловлено расширением возможностей специфической диагностики, в первую очередь внутриклеточных инфекционных агентов, стрептококков группы В и др. Но имеет место и истинная смена возбудителей. В частности, значительно реже стали встречаться листерии.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Дудина К. Р. Парвовирусная В19-инфекция и ее клинические проявления / К. Р. Дудина, О. О. Знойко, Н. Д. Юцук // Тер. архив. — 2007. — Т. 79, № 11. — С. 75—78.
2. Giraudon I. Antenatal screening and prevalence of infection: surveillance in London, 2000—2007 / I. Giraudon, J. Forde, H. Maguire [et al.] // Euro Surveill. — 2009. — Vol. 14, № 9. — P. 8—12.

3. James S. H. Antiviral therapy for herpesvirus central nervous system infections: neonatal herpes simplex virus infection, herpes simplex encephalitis, and congenital cytomegalovirus infection / S. H. James, D. W. Kimberlin, R. J. Whitley // *Antiviral Res.* — 2009. — Vol. 83, № 3. — P. 207—213.
4. Malm G. Congenital cytomegalovirus infections / G. Malm, M. L. Engman // *Semin. Fetal Neonatal Med.* — 2007. — Vol. 12, № 3. — P. 154—159.
5. Simms R. A. Management and outcome of pregnancies with parvovirus B19 infection over seven years in a tertiary fetal medicine unit / R. A. Simms, R. E. Liebling, R. R. Patel [et al.] // *Fetal Diagn. Ther.* — 2009. — Vol. 25. — P. 373—378.
6. Torgerson P. R., Mastroiacovo P. The global burden of congenital toxoplasmosis // *Bull. World Health Organ.* — 2013. — Vol. 91, № 7. — P. 501—508.
7. Yinon Y. Screening, diagnosis, and management of cytomegalovirus infection in pregnancy / Y. Yinon, D. Farine, M. H. Yudin // *Obstet. Gynecol. Surv.* — 2010. — Vol. 65, № 11. — P. 736—743.

## Организационно-методические подходы к диагностике, лечению и профилактике врожденных инфекций (анализ сложившейся практики)

6.3

Общеизвестно, что ВИ не бывает без инфекции у матери (беременной). Данный постулат лежит в основе любых мероприятий, направленных на оценку риска ВИ и их профилактику. В РФ действующим ключевым руководящим документом (Приказ Министерства здравоохранения РФ от 1 ноября 2012 г. № 572н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю „акушерство и гинекология“ (за исключением использования вспомогательных репродуктивных технологий)») обязанность оценки риска ВИ у беременных возложена на женские консультации, утверждена штатная структура этих и других учреждений родовспоможения, регламентированы объем, сроки и кратность обследования беременных, в том числе с целью оценки риска ВИ.

Анализ положений Приказа № 572н вызывает ряд закономерных вопросов, как организационно-правовых, так и собственно специальных.

Акушер-гинеколог — хирургическая специальность, врачи проходят обучение в интернатуре, клинической ординатуре, совершенствуются именно в ней на циклах усовершенствования. Их обучение в первую очередь направлено на повышение квалификации по специальности, а не смежным дисциплинам.

То же можно сказать и о враче-терапевте ЖК. При этом для оказания того или иного вида медицинской помощи врач должен иметь сертификат по соответствующей специальности обучение в интернатуре или ординатуре.

Можно возразить, что на циклах усовершенствования нередко проводят занятия по ВИ, и врачи должны быть в курсе современных подходов к данной проблеме. Однако для понимания проблемы необходимы весьма глубокие представления о базисных основах инфекционного процесса, способах реализации иммунного ответа и других,

весьма специфичных вопросах. Эти знания можно приобрести только при обучении по специальности «инфекционные болезни» в интернатуре и ординатуре.

В п. 18 Приказа указано, что «В консультативно-диагностические отделения перинатальных центров направляются беременные женщины... с акушерскими осложнениями... подозрение на внутриутробную инфекцию...». При этом ни данный документ, ни другие документы не подразумевают наличия в штате перинатальных центров специалистов по инфекционной патологии.

В п. 76: «У новорожденного от ВИЧ-инфицированной матери сразу после рождения осуществляется забор крови для тестирования на антитела к ВИЧ с помощью вакуумных систем для забора крови...» Данное положение противоречит не только рекомендации ВОЗ, опубликованной еще в 2010 г., где для диагностики ВИЧ-инфекции у новорожденных и детей младше 18 мес. настоятельно рекомендуется использовать вирусологические исследования (определение ДНК ВИЧ, РНК ВИЧ, ультрачувствительные методы определения антигена р24) и проводить вирусологическое исследование на ВИЧ в возрасте 4—6 нед. либо позже, но и другому нормативному документу, созданному на основе указанных рекомендаций ВОЗ и вступившему в силу на территории страны за полтора года до появления Приказа МЗ № 572н. Следует отметить, что и в дальнейшем это «недоразумение» не было устранено, несмотря на поправки к приказу в 2014—2016 гг.<sup>1</sup>

Пункт 114 Приказа: «Перед направлением на искусственное прерывание беременности <...> проводится обследование: ...определение антител классов М, G к вирусу иммунодефицита человека ВИЧ-1 и ВИЧ-2 в крови, определение антител классов М, G к антигену вирусного гепатита В и вирусному гепатиту С в крови...» демонстрирует недостаточную осведомленность авторов этого предложения в области реальной диагностики социальнозначимых инфекций и незнание терминологии специальностей «инфекционные болезни», «клиническая лабораторная диагностика» и «аллергология и иммунология».

Нигде в мире на практике не выполняются исследования по раздельному определению антител разных классов к ВИЧ обоих субтипов, это — задача крупных научных учреждений.

Вирус гепатита В имеет не один антиген, к которому могут быть выявлены специфические антитела классов М и/или G, причем разными методами (иммуноферментный анализ, далее — ИФА, иммунохемилюминесцентный анализ, далее — ХЛИА, и ряд других). Если авторов не устраивало ранее существовавшее обязательное определение поверхностного антигена вируса гепатита В (далее — HBsAg), вероятно, следовало бы узнать у специалистов в области инфекционных заболеваний, что для скрининга в широкой практике более оправдано определение именно суммарных (общих, не раздельно М и G!) антител к HBsAg-антигену вирусного гепатита В.

Невозможно выполнить «определение антител классов М, G... к вирусному гепатиту С», потому что «вирусный гепатит С» — это нозологическая форма. С позиции специалистов в области инфекционных болезней совершенно непонятно, чем авторов не устраивало определение (хотя и неуточненное) на уровне ЖК и других акушерско-гинекологических структур (не имеющих в штате специалистов в области инфекционных болезней, не говоря уже о специалистах, конкретно, области вирусных гепатитов) так называемых anti-HCV, под которыми на практике подразумевались суммарные антитела к антигенам вируса гепатита С.

<sup>1</sup> Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 1 ноября 2012 г. № 572н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю „акушерство и гинекология“ (за исключением использования вспомогательных репродуктивных технологий)» (с изм. и доп.) [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <http://base.garant.ru/70352632/> (Дата обращения: 06.08.2017).

Для учреждений акушерско-гинекологического профиля раздельное выявление антител различных классов к антигенам вируса гепатита С — пустая трата времени и денег (пациента или налогоплательщиков).

Анализ приложения № 5 («Этапность оказания медицинской помощи женщинам в период беременности, родов и в послеродовом периоде. Базовый спектр обследования беременных женщин») со всей очевидностью показывает ограниченность представлений авторов в дисциплинах, находящихся за рамками специальности «акушерство и гинекология» и демонстрирует отсутствие обсуждения мало известных им вопросов с соответствующими специалистами на этапах подготовки и принятия документа.

Так, например, предложения (приказания), изложенные в рубриках А2 и А3 (положение «...Анализы крови\*(...4)...») и в рубрике «В — комплекс исследований на инфекции» положение «...\*(4) Определение антител классов М, G (IgM, IgG) к вирусу краснухи в крови, определение антител к токсоплазме в крови», не учитывают результатов исследований, проведенных в различных странах мира, в том числе давным-давно в России, в которых многократно доказано, что в лабораторном мониторинге во время беременности в отношении риска развития врожденного токсоплазмоза и краснухи *нуждаются только серонегативные при первичном обследовании беременные.*

Разделы «Диагностические мероприятия в стационарных условиях (в отделении патологии беременности)» и «Беременность патологическая (акушерская патология)» насыщены несоответствиями общепринятой терминологии (нет IgG на заболевания), рекомендациями выполнять исследования менее чувствительные и специфичные, чем применяемые на амбулаторном этапе (определение HBs-антигена в стационаре при раздельном определении спектра антител при явке в ЖК!), отсутствует конкретика («определение антител к HCV» — каких именно антител, к каким антигенам, качественно, количественно, каким методом), предложенные подходы к диагностике и ведению беременных с токсоплазмозом, цитомегаловирусной инфекцией, листериозом, инфекцией вирусом простого герпеса 1-го и 2-го типов, хламидийной, микоплазменной инфекцией и некоторых других инфекционных заболеваний не соответствуют современным рекомендациям (многократно опубликованным в открытой и доступной печати), многие годы успешно применяемым как за рубежом, так и в России.

Вероятно, следует сделать вывод о том, что авторы документа не вполне компетентны в вопросах, находящихся на стыке дисциплин или являющихся прерогативой других специальностей.

Можно, конечно, сделать скидку на то, что документ готовили специалисты, чья профессиональная деятельность несколько удалена от специальностей «инфекционные болезни», «аллергология и иммунология», «клиническая лабораторная диагностика», однако не понятно, что помешало им проконсультироваться с авторитетными специалистами в этих областях медицины.

Методические указания 3.1.2.2356-08 «Эпидемиологический надзор за врожденной краснухой», подготовленные специалистами в области, очень близкой к инфектологии, тоже вызывают некоторые вопросы.

«В случае сероконверсии IgM и IgG к вирусу краснухи, обнаруженной при повторном обследовании, беременную информируют о заболевании краснухой, *предупреждают о риске развития СВК и назначают третье серологическое обследование...* В случае обнаружения в крови беременных женщин IgM- и IgG-антител к вирусу краснухи при первом обследовании *назначают повторное обследование через 10—14 дней. При получении аналогичных данных, для окончательного установления диагноза и исключения ложноположительных результатов целесообразно определить индекс avidности IgG» (курсив авторов).*<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Указ. соч., разд. 6.1.

Выявление сероконверсии — прямое доказательство острого инфекционного заболевания со времен Коха! Учитывая, что в некоторых случаях скрининг-тесты дают ложноположительные результаты (особенно у беременных), в этой ситуации более оправдано не ждать еще две недели, усиливая панику у беременной и членов ее семьи, а **немедленно (в течение 1—3-х суток) повторно тестировать второй образец (или новый) на тест-системах и оборудовании экспертного класса**. Определение авидности антител не предназначено для разграничения ложных и истинных результатов, методика не стандартизирована нигде, кроме некоторых зарубежных стран, и то — с применением вполне определенных тест-систем.

Интересно, что другой руководящий документ (Санитарно-эпидемиологические правила СП 3.1.5.2826-10 «Профилактика ВИЧ-инфекции» (Постановление Главного государственного санитарного врача Российской Федерации от 11 января 2011 г. № 1)), подготовленный той же организацией всего двумя годами позже, совершенно адекватно описывает профилактику врожденной ВИЧ-инфекции. Причина в том, что профилактика перинатальной передачи ВИЧ досконально разработана на международном уровне с участием специалистов разного профиля и рекомендована ВОЗ, поэтому не оставляет авторам поля для внедрения своих собственных представлений.

Неудивительно, что в практической деятельности ЖК наблюдается недооценка важности прогнозирования ВИ, отсутствие единого методического подхода.

Руководящий документ (Приказ МЗ № 572н) никак не регламентирует методы исследований, интерпретацию результатов; объем исследований крайне узок, рекомендуемые сроки обследования не соответствуют современным представлениям об их значении в диагностике, возможностям лечения и потребностям полноценного контроля его эффективности.

Пример: при «микроскопическом исследовании отделяемого влагалища» в сроке гестации 30 нед. обнаружены хламидии (что маловероятно при обычной микроскопии. — *Прим. авторов*). Возникает потребность в санации родовых путей, которая по времени занимает 6—7 нед. применения антибактериальных и других средств. Не говоря о том, что в современных условиях антибактериальная терапия должна назначаться только после определения чувствительности хламидий к антибиотикам (не предусмотрено документом), возникает вопрос качества санации. По современным представлениям, контроль следует проводить непосредственно после окончания лечения (30 нед. плюс 6 нед. терапии — 36 нед. гестации), через 3 и 6 мес. При этом критерием санации является отсутствие микроорганизма при обследовании в более поздние сроки после окончания лечения. Однако эти сроки выходят за рамки физиологической беременности, следовательно, при выявлении хламидий в сроке гестации 30 нед. невозможно обеспечить контроль санации хламидийной инфекции!

Целесообразность максимально раннего первичного обследования беременной с целью оценки риска ВИ обусловлена известной динамикой специфических антител (достаточно быстрое исчезновение специфических IgM при первичной инфекции, их низкие концентрации при реактивации) при целом ряде заболеваний (токсоплазмоз, цитомегаловирусная инфекция и т. д.). С другой стороны, раннее выявление, например, хламидийной инфекции не только позволяет максимально рано проводить терапию, но и обеспечивает возможность полноценного контроля санации.

Организационные мероприятия стимулируют раннее обращение беременной в женскую консультацию, однако, по-видимому, нужны более интенсивные мероприятия санитарно-просветительного характера, начиная со школьной скамьи.

Сегодня во всех развитых странах обследование на серологические маркеры инфекционных заболеваний осуществляется исключительно количественными методи-

ками. Применительно к оценке риска ВИ это диктуется необходимостью определения давности инфекционного процесса (заражение до зачатия, во время беременности или реактивация инфекции, приобретенной до беременности). В то же время по отношению к хламидиям, микоплазмам, вирусам простого герпеса более оправдано выявление генома возбудителей в половых путях.

Так как руководящие документы регламентируют ограниченный перечень исследований по профилактике ВИ, реальные сроки, объем и методы таких исследований определяются либо локальными актами администрации, либо квалификацией акушера-гинеколога, терапевта, инфекциониста.

На сегодняшний день в РФ на федеральном уровне системы профилактики ВИ (подобная существующей в отношении выявления и коррекции врожденных пороков развития) не существует. В отдельных регионах (городах) локальными актами требования к обследованию беременных конкретизированы, однако методология оценки результатов оставляет желать лучшего.

Предпринимаются попытки стандартизации подходов к отдельным нозологическим формам (краснуха, токсоплазмоз). Однако если в отношении краснухи действуют методические указания, то профилактика врожденного токсоплазмоза регламентирована только в Москве (причем решена методически не совсем правильно, по мнению авторов). В Санкт-Петербурге введено обследование беременной на ВИЧ в сроке 24 нед. гестации, что позволяет в случае положительного результата вовремя (а не на 29-й неделе!) и адекватно назначить антиретровирусную терапию.

Анализ данных позволяет прийти к выводу о том, что даже в развитых странах не существует всеобъемлющих программ профилактики ВИ, хотя методические подходы к оценке риска развития, диагностике и лечению отдельных заболеваний (или их групп) разработаны достаточно хорошо, в том числе на государственном уровне.

В США методические подходы к диагностике и лечению ВИ определяются рекомендациями, разрабатываемыми Центром по контролю над заболеваниями (CDC) и рядом некоммерческих организаций, таких как, например, U. S. Preventive Services Task Force.

В частности, клиническое руководство по скринингу беременных на сифилис, разработанное U. S. Preventive Services Task Force (2009) и поддерживаемое CDC, рекомендует обследование всех без исключения беременных при постановке на учет, в III триместре и в период родов путем выполнения антикардиолипинового теста с последующим подтверждением методом флюоресцирующих антител.

В Испании специалисты рекомендуют первичное обследование на ЦМВИ при постановке на учет беременной. Цель — выявление групп высокого риска (не имеющих антител и имеющих специфические IgM). Для этих женщин рекомендуется проведение терапии специфическими иммуноглобулинами с выполнением кордоцентеза и ультразвукового исследования плода на сроке 20—22 нед. При выявлении поражения ЦНС и/или репликации вируса в крови плода рекомендуется прерывание беременности. Авторы не рекомендуют повторные исследования для беременных, не входящих в группы риска врожденной ЦМВИ. Определяя стратегию диагностики врожденных инфекций в целом, исследователи считают, что она должна основываться на оценке результатов серологических исследований у матери и ребенка, микробиологических тестах амниотической жидкости или крови плода, выявлении микроорганизмов в ПЦР или культуральным методом.

Сходный подход используют врачи Израиля и Канады, которые установили, что риск врожденной ЦМВИ при первичной инфекции у матери составляет до 40 % (частота летальных исходов — до 15 %), при ее реактивации — до 15 % (летальных исходов



нет). Риск тяжелых последствий также снижается с увеличением срока гестации как при первичной инфекции, так и при реактивации. Исследователи рекомендуют для подтверждения врожденной ЦМВИ выполнять количественную ПЦР при кордоцентезе (через 7 нед. после вероятного заражения или на 22-й неделе гестации), так как данные исследования амниотической жидкости и ультразвуковые исследования недостаточно информативны. В качестве средства специфической терапии ЦМВИ у беременных и плода в первую очередь предлагаются специфические иммуноглобулины. При этом обязательное обследование на наличие антител к ЦМВИ рекомендуется беременным, перенесшим во время беременности гриппоподобное заболевание или имеющих УЗ-признаки патологии плода. Серологический мониторинг во время беременности считается целесообразным для женщин, работающих в детских учреждениях, и тех, чьи дети такие учреждения посещают.

В исследованиях, проведенных в Бразилии, показано, что адекватная медикаментозная профилактика врожденного токсоплазмоза во время беременности снижает риск врожденного заболевания в три раза.

Эти данные подтверждают результаты многолетней реализации государственной программы профилактики врожденного токсоплазмоза во Франции. Практические подходы к решению данного аспекта проблемы ВИ наиболее подробно изложены в работе F. Robert-Gangneux и M.-L. Dardy (2012). Обследование на наличие антител к токсоплазмам является обязательным и бесплатным, полученные данные анализируются специалистами и направляются в общую базу данных. Подобные программы существуют и в ряде других стран (Австрия, Бельгия, Италия).

Разработаны и широко применяются официальные клинические протоколы и рекомендации в отношении диагностики заболеваний, передающихся половым путем, в частности хламидийной инфекции.

Таким образом, основными отличиями действующих руководящих документов зарубежных стран в области диагностики ВИ (ВИЗ) и оценки риска их развития являются:

- участие в их подготовке специалистов разного профиля (акушеров-гинекологов, специалистов в области лабораторных методов исследований, организаторов здравоохранения, эпидемиологов, инфекционистов и др.);
- отсутствие директивности со стороны исполнительных органов государственной власти (например, министерства здравоохранения США), деятельность которых направлена на стратегию развития области (решение практических задач возложено на медицинское сообщество);
- клинические рекомендации и протоколы максимально конкретизированы, чаще всего посвящены одной проблеме (одной нозологии);
- они обязательно содержат указания на уровень достоверности предлагаемых рекомендаций и степень их силы;
- документы пересматриваются каждые 2—5 лет, проекты изменений в них обсуждаются и принимаются на профильных конгрессах.

В РФ разработка современных клинических протоколов и рекомендаций находится пока в самом начале пути.

Изложенное выше подтверждает необходимость приведения отечественных документов, регламентирующих оказание помощи беременным и женщинам, планирующим беременность, в части профилактики ВИЗ в соответствие с имеющимся международным опытом с учетом особенностей функционирования системы здравоохранения в России, подготовки и обеспеченности ее кадрами.

Одной из проблем, негативно влияющих на частоту ВИЗ как таковых, является недостаточная преемственность в системе «женская консультация—родильный дом—отделение патологии новорожденных (детская поликлиника)».

По материалам исследований ДНКЦ инфекционных болезней и СЗГМУ им. И. И. Мечникова, акушеры-гинекологи недостаточное внимание уделяют стимулированию беременных к скорейшему первичному обследованию после принятия решения о сохранении беременности. В значительной части случаев срок между постановкой диагноза «беременность» и выполнением первичного лабораторного обследования превышает 2 нед. Срок гестации на момент обследования в этих случаях составляет  $12 + 0,18$  нед., что соответствует концу I триместра беременности, и с точки зрения эффективности оценки риска ВИЗ является поздним.

Исследования, включенные в руководящие документы, назначаются в полном объеме. Примерно в 30 % случаев беременные самостоятельно (вероятно, по рекомендации врача) проходят и другие, нерегламентированные, исследования (как правило, это определение специфических антител разных классов к вирусу простого герпеса, цитомегаловирусу, токсоплазмам, папилломавирусам и молекулярно-генетические исследования на возбудителей урогенитальных инфекций).

Только в тех случаях, когда в результате первичного обследования выявлялись маркеры урогенитальных инфекций, в форме 111/у имелись записи врача об интерпретации полученных данных в виде диагноза и назначенного лечения. Никаких этапных записей (закончено лечение, назначено контрольное обследование, результат контрольного обследования, связанный с проведенным лечением, и т. д.) не ведется.

Записи, свидетельствующие о степени риска ВИ у данной беременной (например, если у беременной нет антител к вирусу краснухи, логична запись «нет иммунитета к краснухе. Относится к группе риска первичной инфекции. Даны советы по профилактике заражения. Лабораторный и УЗ-контроль в такие-то сроки...»), отсутствуют в 99 % случаев.

В тех случаях когда в документе имеются результаты нерегламентируемых исследований, беременная направлялась на консультацию терапевта или инфекциониста по месту жительства. Однако заключения специалистов оформляются исключительно в виде диагнозов, обоснование которых не приводится. В 90 % случаев формулировки заключений не вполне корректны (диагноз не соответствует классификации, поверхностная трактовка результатов обследования и т. д.), особенно при выявлении антител к вирусам семейства герпеса и токсоплазмам.

Часть 2 формы 113/у (сведения о роженице, передаваемые родильным домом в женскую консультацию) содержит исключительно ограниченный объем информации. При изучении 60 форм 111/у не выявлено *ни одного случая*, когда бы была письменно сформулирована мысль о возможном риске ВИ у женщин.

Приведенные факты свидетельствуют о недостаточно высоком качестве мероприятий по профилактике ВИ в настоящее время. Отсутствие выделения групп риска, недостаточная квалификация акушеров-гинекологов, терапевтов и части инфекционистов первичного звена в этой области создают реальные предпосылки реализации риска ВИ.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Васильева И. С. Врожденный токсоплазмоз (риск развития, профилактика) : дис. ... канд. мед. наук / И. С. Васильева. — СПб., 2002. — 162 с. — С. 140—162.
2. Диагностика, лечение и профилактика врожденных инфекций (аналитический обзор) // Современные подходы к диагностике, терапии и профилактике инфек-

- ционных заболеваний у детей: научные труды. — Т. 3 / под ред. Ю. В. Лобзина, Н. В. Скрипченко. — СПб., 2013. — С. 48—91.
3. Лобзин Ю. В. Токсоплазмоз у беременных / Ю. В. Лобзин, В. Н. Тимченко, И. С. Васильева // Российский медицинский журнал. — 2001. — № 4. — С. 24—27.
  4. Методические указания 3.1.2.2356-08 «Эпидемиологический надзор за врожденной краснухой» [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <http://www.gabrich.ru/files/pdf/2356.pdf>.
  5. Поражение нервной системы при врожденных инфекциях (аналитический обзор) // Современные подходы к диагностике, терапии и профилактике инфекционных заболеваний у детей: научные труды. — Т. 4. — СПб., 2014. — С. 293—312.
  6. Постановление Правительства РФ от 1 декабря 2004 г. № 715 «Об утверждении перечня социально значимых заболеваний и перечня заболеваний, представляющих опасность для окружающих» (с изм. и доп.) [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <http://base.garant.ru/12137881/#ixzz3FkZOApSO>.
  7. Приказ Министерства здравоохранения РФ от 1 ноября 2012 г. № 572н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю „акушерство и гинекология“ (за исключением использования вспомогательных репродуктивных технологий)» [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <http://www.rosminzdrav.ru/documents/5828-prikaz-minzdrava-rossii-ot-12-noyabrya-2012g-572n>
  8. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 10 февраля 2003 г. № 50 «О совершенствовании акушерско-гинекологической помощи в амбулаторно-поликлинических учреждениях» [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <http://www.med-pravo.ru/PRICMZ/PricMZ2003/50/50.htm>.
  9. Санитарно-эпидемиологические правила СП 3.1.5.2826-10 «Профилактика ВИЧ-инфекции» (Постановление Главного государственного санитарного врача Российской Федерации от 11.01.11 № 1), п. 4.5.1.
  10. Санитарно-эпидемиологические правила СП 3.1.1.2341-08 «Профилактика вирусного гепатита В» (постановление Главного государственного санитарного врача Российской Федерации от 28.02.08 № 14) [Электронный ресурс]. — Режим доступа: [http://www.sisterflo.ru/sanpins/SP\\_2341\\_08.doc](http://www.sisterflo.ru/sanpins/SP_2341_08.doc).
  11. Campello Porto L. Association between the risk of congenital toxoplasmosis and the classification of toxoplasmosis in pregnant women and prenatal treatment in Brazil, 1994—2009 / L. Campello Porto, E. C. Duarte // *Int. J. Infect. Dis.* — 2012. — Vol. 16, № 7. — P. 480—486.
  12. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Diseases characterized by genital, anal, or perianal ulcers // *Sexually transmitted diseases treatment guidelines, 2010. MMWR Recomm Rep.* — 2010 Dec 17. — Vol. 59(RR-12) : 18—39.
  13. Coll O. Guidelines on CMV congenital infection / O. Coll, G. Benoist, Y. Ville [et al.]; WAPM Perinatal Infections Working Group // *J. Perinat. Med.* — 2009. — Vol. 37, № 5. — P. 433—445.
  14. National Guideline Clearinghouse (NGC). Guideline synthesis: Screening, diagnosis management of chlamydial infection // National Guideline Clearinghouse (NGC) [Electronic resource]. — Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ); 2001 May (revised 2013 Jan) [Electronic resource]. — URL: <http://www.guideline.gov>.

15. *Robert-Gangneux F.* Epidemiology of and diagnostic strategies for toxoplasmosis / F. Robert-Gangneux, M. L. Dardy // *Clin. Microbiol. Rev.* — 2012. — Vol. 25, № 2. — P. 264—296.
16. *Sampedro M. A.* Diagnosis of congenital infection / M. A. Sampedro, L. A. Martinez, Teatino P. M. [et al.] // *Enferm. Infecc. Microbiol. Clin.* — 2011. — Vol. 29, Suppl 5. — P. 15—20.
17. WHO recommendations on the diagnosis of HIV infection in infants and children. — 2010 [Electronic resource]. — URL: <http://www.who.int/hiv/pub/paediatric/diagnosis/en/index.html>.
18. U.S. Preventive Services Task Force. Screening for syphilis infection in pregnancy: U.S. Preventive Services Task Force reaffirmation recommendation statement / *Ann. Intern. Med.* — 2009. — Vol. 150, № 10. — P. 705—709.

# ГЛАВА 7. СОВРЕМЕННАЯ ОЦЕНКА РИСКА РАЗВИТИЯ ВРОЖДЕННЫХ ИНФЕКЦИОННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

- 7.1. Оценка риска развития врожденных инфекций на этапе планирования беременности
- 7.2. Оценка риска развития врожденных инфекций (инфекционных заболеваний) у беременных
- 7.3. Признаки врожденных инфекций (инфекционных заболеваний) в антенатальном периоде

Оценка риска возможного негативного влияния состояния организма женщины на плод применяется очень давно. Она начинается (должна начинаться) на этапе планирования беременности со сбора сведений о наличии хронической патологии (сахарный диабет, артериальная гипертензия и т. д.), в том числе инфекционной (например, вирусные гепатиты В и С), перенесенных заболеваний (краснуха, те же гепатиты, заболевания, передающиеся половым путем), о состоянии здоровья старших детей, если они есть, вакцинации и др.

Анализ сложившейся клинической практики показывает, что применяемые алгоритмы оценки риска развития ВИЗ нуждаются в приведении их в соответствие с накопленным к сегодняшнему дню опытом и современными представлениями об инфекционном процессе.

## Оценка риска развития врожденных инфекций на этапе планирования беременности

7.1

Ситуация, когда родители целенаправленно планируют беременность, является идеальной, но, к сожалению, не такой уж частой. Тем не менее в последние годы наблюдается рост числа случаев, когда беременность не спонтанна и «неожиданна», а результат осознанного решения и планомерной подготовки. Особенно это актуально для процедур, связанных с экстракорпоральным оплодотворением.

Оценка риска ВИ (ВИЗ) в данном случае состоит из нескольких этапов.

*Этап 1. Сбор и анализ первично имеющейся информации*

Порядок действий акушера-гинеколога:

- 1) оценка данных сертификата о прививках;
- 2) оценка данных медицинской карты поликлиники;
- 3) сбор анамнеза жизни применительно к рискам ВИ (ВИЗ);
- 4) разработка индивидуального плана обследования с целью уточнения риска ВИ (ВИЗ).

*Сведения из сертификата о прививках* представляют значительный интерес, так как, если женщина вакцинирована в полном соответствии с Национальным календа-

рем, с большой долей уверенности можно предполагать, что ее будущему ребенку не грозят врожденные корь, краснуха, паротитная инфекция, вирусный гепатит В. Однако следует понимать, что, во-первых, «записано» не всегда означает «сделано» (к сожалению), во-вторых, вакцинальный процесс у определенной части людей протекает с явлениями гипореактивности. У этих людей могут не достигаться «защитные» величины антител или достигнутые «защитные» величины могут не сохраняться столько времени, сколько сохраняются у подавляющего большинства вакцинированных.

С практической точки зрения, независимо от информации в сертификате, целесообразно проведение исследований, направленных на оценку наличия и выраженности иммунитета против управляемых инфекций у каждой женщины. Данное положение не противоречит вышезаявленному утверждению о ценности изучения сертификата: оценка сведений о прививках может служить дополнительным аргументом как в создании благоприятного морального настроения на беременность («у Вас все неплохо»), так и в мотивации на дополнительное обследование («давайте удостоверимся, что проведенная вакцинация до сегодняшнего дня успешна»), а при необходимости — своевременную вакцинацию.

Ценную информацию содержит *медицинская карта поликлиники*. В ее начале располагается «Лист уточненных диагнозов», в который выносятся все заболевания, которые зарегистрированы у данного человека. Безусловный интерес представляют диагнозы инфекционных заболеваний (в том числе передающихся половым путем), так как их значительная часть регистрируется только после лабораторного подтверждения. При этом следует учесть, что, если у пациента в этом листе вписана «краснуха», необходимо найти (здесь же или в соответствующем месте текста) сведения о лабораторном подтверждении этого диагноза. Это важно потому, что для некоторых специалистов корь, краснуха, энтеровирусная инфекция и аллергический дерматит — одно и то же. Акушер-гинеколог будет считать, что риска врожденной краснухи нет (есть отметка о перенесенном заболевании), пациент тоже так всю жизнь считал, поэтому не вакцинировался, а на самом деле иммунитета нет вообще!

Если в карте есть упоминания о перенесенных ИППП, имеет существенное значение, насколько давно эти эпизоды были, сколько их, интервалы между ними, характер проведенной терапии, адекватность контроля выздоровления. С точки зрения практики, если лечение проведено правильно и контроль выздоровления проведен в рекомендуемые сроки, то это — одна ситуация, если нет — несколько другая в плане обследования и подходов к терапии в случае выявления патологии.

В некоторых случаях ранее уже проводились какие-то исследования, результаты которых могут прямо влиять на объем и порядок дообследования в период планирования беременности. Так, если у женщины ранее были выявлены специфические IgG к токсоплазмам (количественным методом), то необходимость их повторного определения диктуется лишь требованиями руководящих документов, но не здравым смыслом: у лиц без выраженного иммунодефицита (СПИД) антитела обеспечивают защиту на протяжении всей жизни, при обострениях токсоплазмы плоду не передаются, а случаи реинфекции штаммам третьей группы (подробнее см. соответствующий раздел) являются казуистикой.

*Сбор анамнеза жизни применительно к рискам ВИ (ВИЗ)* тесно связан с изучением карты поликлиники, но может дополнять имеющуюся (вернее — отсутствующую) информацию. Например, если женщина последние 20 лет работает воспитателем в детском саду, крайне маловероятно, что именно в течение следующего года она заразится вирусом краснухи (она уже с ним встречалась, только сыпи не было, обращения за медицинской помощью — тоже). Напротив, у женщины, работающей в таком уч-

реждении, более высокий риск реинфекции цитомегаловирусом по сравнению с женщиной, не имеющей тесного ежедневного контакта с детьми дошкольного возраста.

Кроме того, необходимо учитывать, что не все факты заболеваний могут быть отражены в карте (повторные ИППП, к примеру).

Безусловно, имеет значение акушерско-гинекологический анамнез (состояние здоровья старших детей, характер течения беременностей и родов и т. д.).

Алгоритм действий схематически изображен на рис. 7.1.

#### Этап 2. Оценка риска ВИ (ВИЗ)

Лечащему врачу женщины, планирующей беременность, принципиально важно учитывать следующие общие положения.

1. Любая полученная от пациента информация, независимо от носителя, на котором она представлена (сертификат, карта поликлиники, устные заявления пациента), должна восприниматься и анализироваться с определенной долей скепсиса. В первую очередь это касается таких заболеваний, как ВИЧ-инфекция, вирусные гепатиты В и С, инфекции, передающиеся половым путем (включая сифилис), а также образа жизни. Степень правдоподобности представляемой информации не может быть оценена объективно, поэтому определение уровня доверия к ней (информации) остается прерогативой лечащего врача. В случае возникновения каких-либо сомнений в достоверности (невозможности интерпретации информации в соответствии с действующими документами) сведений целесообразно проводить оценку риска ВИ (ВИЗ) и разработать программу первичного обследования применительно к ситуации полного отсутствия первичной информации.

2. Для специфических IgG к токсоплазмам и парвовирусу В19V нет понятия «защитная величина». Наличие этих антител, выявленное количественными методиками, независимо от давности исследования, практически гарантирует отсутствие риска этих ВИЗ при отсутствии специфических IgM. Соответственно, эти исследования можно, в принципе, не повторять.

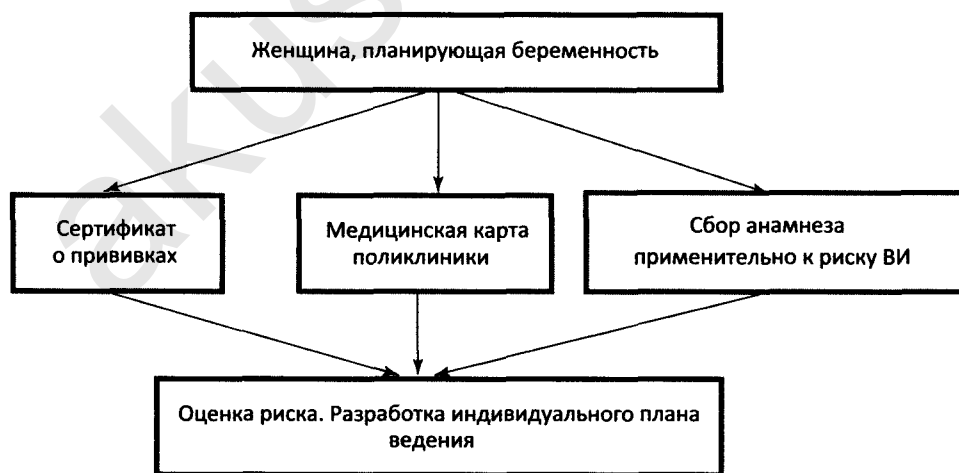


Рис. 7.1. Алгоритм первичной оценки риска врожденных инфекций на этапе планирования беременности на основании первично имеющейся информации

3. Отсутствие антител отражает риск соответствующего острого инфекционного заболевания. В этом случае на этапе планирования беременности должна быть предложена вакцинация, если она существует (краснуха, вирусный гепатит В, инфекция, вызываемая вирусом варицелла-зостер). При отсутствии доступной вакцинации (например, против ЦМВ) пациент будет нуждаться в лабораторном мониторинге.

Учитывая, что анамнестическая информация часто фрагментарна (исключая случаи документированных заболеваний), на практике разработка индивидуального плана обследования сводится к назначению тех исследований, которые либо регламентированы документами, либо тех, о которых помнит конкретный лечащий врач.

**Этап 3. Первичное обследование**

Дополнительно к стандартным исследованиям (определение в сыворотке крови антител (антигенов) к возбудителям сифилиса, вирусных гепатитов В и С, ВИЧ, мазки из родовых путей на флору, ПЦР на хламидии) (приложение 5 к Приказу МЗ № 572н 2012 г.) целесообразно назначать:

- исследование сыворотки крови на наличие антител классов IgM и IgG (полуколичественными и количественными методами, ИФА или ХЛИА, предпочтительнее) к вирусам краснухи, простого герпеса 1-го и 2-го типов, цитомегаловирусу, парвовирусу В19V, токсоплазм;
- цитобактериоскопическое исследование бреш-мазков, окрашенных по Романовскому — Гимзе и Граму, определение уровня местного неспецифического секреторного IgA (далее — sIgA), а также постановку РИФ (реакции иммунофлюоресценции) для выявления в секрете цервикального канала антигенов *Chlamydia trachomatis* и *Mycoplasma hominis*.

Интерпретация результатов первичного обследования представлена на рис. 7.2 и 7.3.

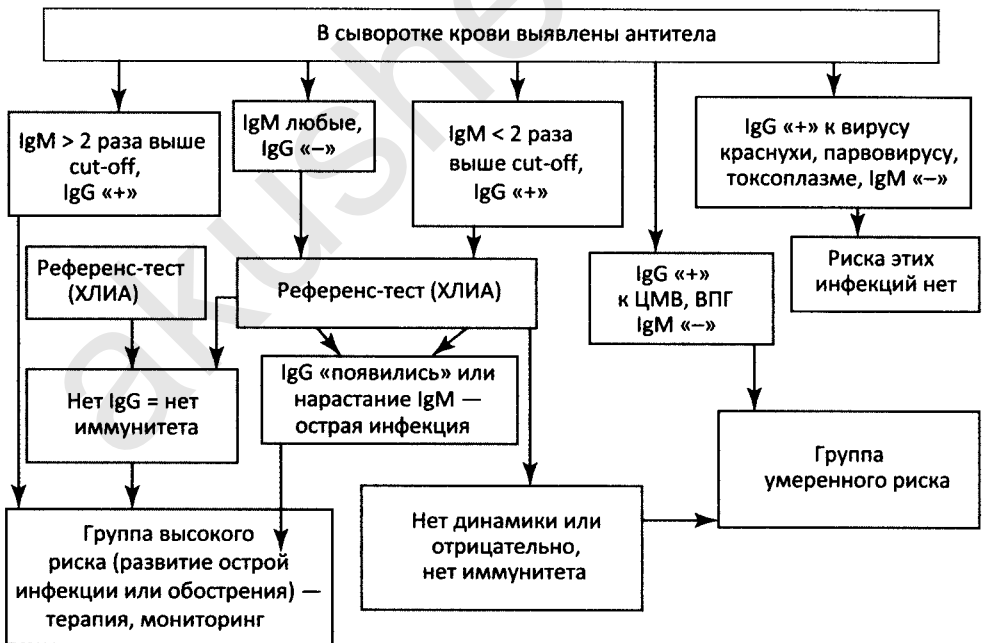


Рис. 7.2. Определение групп риска развития ВИ, исходя из характеристик антител при первичном обследовании



Метод иммунохемилюминисценции (ХЛИА) обладает существенно более высокими аналитическими чувствительностью и специфичностью по сравнению со стандартным методом ИФА, что значительно снижает вероятность ложноположительных результатов.

При отсутствии в сыворотке крови специфических IgG к вирусу краснухи, парвовирусу, токсоплазмам в отсутствие специфических IgM (менее чем в 2 раза выше порога чувствительности реакции (далее — cut-off)) риск развития данных ВИ отсутствует, группа риска будет определяться спектром антител к ВПГ и ЦМВИ, а также состоянием родовых путей (рис. 7.3).

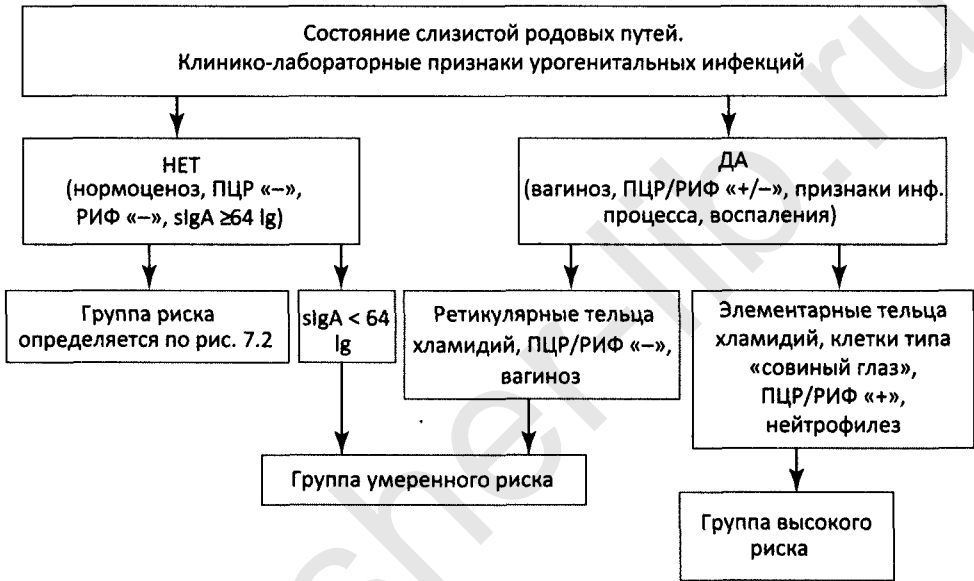


Рис. 7.3. Распределение по группам риска развития ВИ по результатам первичного обследования (состояние слизистой родовых путей)

При выявлении в сыворотке крови специфических IgG к ВПГ и/или ЦМВИ в отсутствии специфических IgM беременных следует относить в группу умеренного риска ВИ в связи с высокой частотой реактивации этих инфекций в ходе беременности.

Повторное тестирование (референс-исследование) в этой ситуации требуется при сомнительных показателях IgM в сочетании с наличием IgG и при выявлении IgM в любых количествах в сочетании с отсутствием IgG для разграничения ложноположительных результатов и начального периода острой инфекции.

Оценка состояния слизистой родовых путей может внести изменение в группировку по риску ВИ, но только в сторону увеличения этого риска.

Если по результатам первичного исследования состояния слизистой родовых путей женщина относится к группе высокого риска развития ВИ, то она должна быть оставлена в этой группе независимо от результатов серологического обследования.

Если она относится к группе умеренного риска, то следует оценить результаты первичного серологического обследования. Женщину целесообразно отнести к группе с максимальным риском развития ВИ исходя из оценки.

#### Этап 4. Мониторинг

Независимо от группировки по результатам первичного обследования, ВСЕ женщины нуждаются в мониторинге. Это связано с тем, что даже при отсутствии риска врожденной краснухи, парвовирусной инфекции и токсоплазмоза эти женщины имеют риск ухудшения состояния слизистой родовых путей во время беременности.

Объем мониторинга может различаться в зависимости от причины, по которой женщина первично отнесена в ту или иную группу риска (рис. 7.4).

Следует еще раз уточнить, что при выявлении ВИЧ-положительного статуса пациент подлежит направлению в региональный центр СПИДа, а лица с положительными результатами обследования на вирусные гепатиты направляются на консультацию инфекциониста. Объем дальнейшего обследования и ведения таких пациентов определяется действующими санитарными правилами и клиническими рекомендациями.

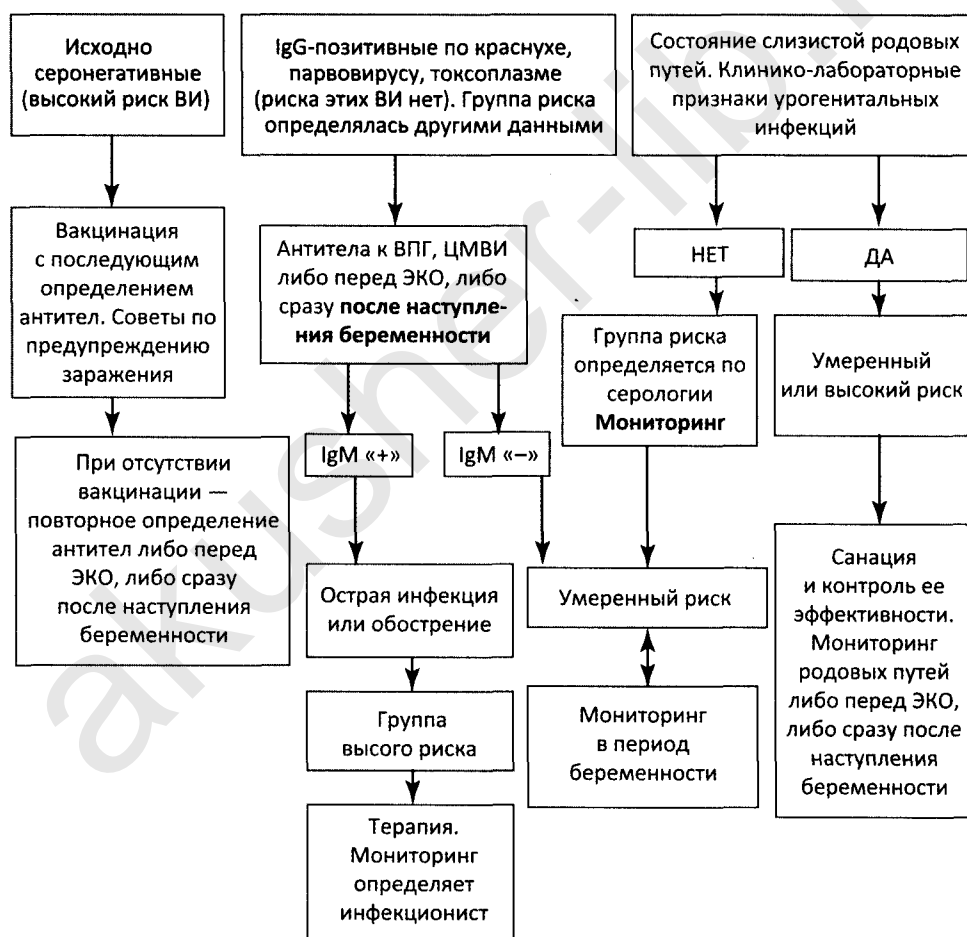


Рис. 7.4. Распределение женщин, планирующих беременность, по группам риска ВИ по результатам лабораторного мониторинга и их ведение

## Оценка риска развития врожденных инфекций (инфекционных заболеваний) у беременных 7.2

Принципы и порядок оценки риска ВИ (ВИЗ) у беременных сходны с таковыми у женщин, планирующих беременность, однако имеют ряд особенностей.

Врач должен ответить не только на вопрос, имеется иммунитет по отношению к какому-либо микроорганизму, но и в случае его наличия определить вероятную давность заражения (рис. 7.5).



Рис. 7.5. Принципиальная схема оценки риска ВИ (ВИЗ) у беременных

Основными параметрами, влияющими на правильность оценки риска ВИЗ у беременных, являются:

- срок гестации при первичном обследовании;
- соответствие используемых методов исследования задачам;
- адекватная интерпретация результатов и последующее ведение.

Целесообразность максимально раннего первичного обследования беременной с целью оценки риска ВИ обусловлена известной динамикой специфических антител (достаточно быстрое исчезновение специфических IgM при первичной инфекции, их низкие концентрации при реактивации) при целом ряде заболеваний (токсоплазмоз, цитомегаловирусная инфекция и т. д.). С другой стороны, раннее выявление, например, хламидийной инфекции не только позволяет максимально рано проводить терапию, но и обеспечивает возможность полноценного лабораторного контроля санации.

Определение давности заражения имеет значение для оценки степени риска, так как при острой инфекции частота передачи ее возбудителя может достигать 90 % (уро-

генитальный герпес в родах), а при реинфекции (суперинфекции, рецидивах) не превышает 10 %. Более того, при некоторых инфекционных заболеваниях наличие иммунитета до беременности гарантирует отсутствие риска ВИЗ с вероятностью более 99 % (токсоплазмоз).

В этой ситуации большое значение имеет *срок гестации*, в котором проходит первичное обследование беременной.

Оценивая взаимосвязь между сроком гестации и риском ВИ, следует учитывать, что инфекционный процесс, развивающийся в организме плода при его заражении, имеет различные проявления и исходы.

Известно, что риск трансплацентарной передачи токсоплазм нарастает с 6—10 % при заражении в I триместре до практически 70 %, если острая инфекция у беременной развивается в III триместре (Robert-Gangneux F., Dardy M., 2012). При этом в первом случае поражение плода (врожденный токсоплазмоз (ВТ)) в 99,9 % случаев заканчивается выкидышем до 13 нед. гестации. Соответственно, данный случай не регистрируется как ВИЗ.

Острая ЦМВИ у беременной во II триместре примерно в 50 % случаев приводит к заражению плода и рождению ребенка с манифестной формой врожденного заболевания, которое регистрируется как ВИ. Реактивация латентной ЦМВИ в ходе беременности приводит к поражению плода в 3—5 % случаев, причем чем позже произошла реактивация, тем вероятнее рождение ребенка с субклинической формой ЦМВИ, которая манифестирует в возрасте 3—4 мес. и при отсутствии данных о риске во время беременности не будет регистрироваться как ВИЗ. Это же относится и к заражению плода ЦМВ в интранатальном периоде.

Сопоставление срока гестации и риска ВИ имеет прежде всего большое практическое значение. Эти знания позволяют оптимизировать ведение беременных на разных сроках, сокращать число случаев гипо- и гипердиагностики, предотвращать необоснованное искусственное прерывание беременности «по медицинским показаниям».

Поэтому обследование беременной с целью оценки риска ВИ (ВИЗ) необходимо начинать немедленно после принятия решения о сохранении беременности. Целесообразность такого подхода продемонстрирована на примере токсоплазмоза у беременных (см. ниже).

Соответствие используемых методов исследования задачам тесно связано с правильной интерпретацией получаемых результатов. Сегодня во всех более или менее развитых странах обследование на серологические маркеры инфекционных заболеваний осуществляется исключительно количественными методиками. Применительно к оценке риска ВИ это диктуется необходимостью определения давности инфекционного процесса (заражение до зачатия, во время беременности или реактивация инфекции, приобретенной до беременности).

Ограниченная ценность качественных методик наглядно показана на рис. 7.6 на примере динамики специфических антител к токсоплазмам.

Отчетливо видно, что качественный результат IgM «положительно» будет регистрироваться вплоть до 42 нед. после заражения (на практике в зависимости от используемой тест-системы и особенностей иммунного ответа — до 3 лет). Соответственно, принять решение о том, насколько давно антитела появились впервые, невозможно. И даже качественное определение специфических IgG в этой ситуации может помочь только в том случае, если при первом исследовании этих антител не было, а при втором выявлена сероконверсия.

В то же время по отношению к хламидиям, микоплазмам, вирусам простого герпеса более оправдано выявление генетического материала возбудителей в половых



Рис. 7.6. Динамика специфических антител классов IgM и IgG к *T. gondii* у больных с острой стадией токсоплазмоза (Васильев В. В. [и др.], 2009)

путях (антителогенез при хламидийной и микоплазменной инфекциях находится на низком уровне, а пораженность популяции вирусами герпеса субтотальна).

Практический опыт показывает, что далеко не все акушеры-гинекологи имеют достаточную подготовку в области современных методик исследования в инфекционных болезнях. Именно поэтому пациент, нередко затрачивая определенные финансовые средства с благой целью более адекватного обследования, подчас получает результаты, которые не могут быть однозначно интерпретированы даже хорошо подготовленными специалистами.

Основные требования к применяемым лабораторным исследованиям:

- IgG — только количественно (МЕ/мл);
- IgM — полуколичественно (с определением коэффициента позитивности);
- IgA — на слизистых оболочках;
- генетический материал — **все** доступные среды, **качественно!**
- антигены — все доступные среды, для ИГ(Ц)Х — моноклоны!
- оценка в динамике — в той же лаборатории, тем же методом!
- экспертно — в сертифицированной лаборатории;
- авидность IgG и иммуноблот (кроме ВИЧ!) — **очень** разноречиво!

Крайне редко при первичном отрицательном результате обследования на токсоплазмоз или цитомегаловирусную инфекцию назначается серологический мониторинг. Регулярно встречаются ситуации, когда врач, рекомендовавший беременной обследование на TORCH-комплекс, получив результаты, неотчетливо представляет, что они означают. В результате в поисках специалиста пациенты теряют массу времени и нервов, возникает необходимость в повторных исследованиях, расширении спектра обследования и т. д. В конечном счете растет стоимость ведения беременности.

Следует особо остановиться на тестировании IgM-антител в сыворотках крови беременных, поскольку у них довольно высока частота неспецифических (ложнополо-

ложительных) реакций из-за присутствия в крови различных гетерофильных антител, циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК), ревматоидного фактора (RF), различных других полипротеинов, формирующихся в результате развития плода, а также специфических IgG-антител.

Чем более чувствительный метод и/или тест-система, тем больше вероятность получения неспецифических результатов при тестировании IgM-антител (хемилуминесцентный метод, например, обладает большей чувствительностью по сравнению с ИФА). Поэтому достаточно часто реактивные на IgM результаты приходится подтверждать. Это относится прежде всего к слабopоложительным результатам.

В целом этапность оценки риска ВИ (ВИЗ) у беременных сходна с таковой при отсутствии беременности. Ввиду определенных особенностей, тесно связанных с этиологией этих заболеваний, конкретные алгоритмы оценки излагаются в соответствующих разделах.

## Признаки врожденных инфекций (инфекционных заболеваний) в антенатальном периоде

7.3

Во многих случаях уже при **сонографии** можно распознать заболевание, связанное с инфекцией, или порок развития. Степень их тяжести зависит от гестационного возраста и возбудителя и может колебаться от задержки роста плода до общего фетального отека и органных пороков.

Характер течения беременности при ВИ зависит от срока воздействия возбудителя. На ранних этапах развития зародыша (1—3-я недели беременности) из-за отсутствия механизмов взаимодействия инфекта и плодного яйца реализации воспалительной реакции чаще всего не происходит. Контакт с инфекцией может закончиться альтернативным процессом и гибелью плодного яйца.

Повреждение эмбриона и плода инфекцией на 4—12-й неделях беременности связано с вирусной инфекцией, проникновением микроорганизмов через хорион. Плод еще не имеет защитных механизмов. Нарушение закладки органов и систем вызывает тератогенный и эмбриотоксический эффект.

В I триместре специфических клинических признаков наличия ВИ нет, косвенно о ней свидетельствуют некоторые эхографические признаки:

- повышенный локальный тонус матки;
- отслойка хориона;
- изменение формы плодного яйца (деформация);
- прогрессирование ИЦН (функционального характера);
- гипоплазия хориона;
- увеличение или персистенция желточного мешка;
- несоответствие размеров эмбриона размерам полости плодного яйца (увеличение, уменьшение);
- отсутствие редукции хорионической полости.

Инфекционные фетопатии возникают при заражении плода с 16-й недели вследствие генерализации инфекции. Могут возникать такие пороки развития, как фиброэластоз эндокарда, поликистоз легких, микро- и гидроцефалия (ранние фетопатии).

При ранней симметричной ЗРП следует предположить краснуху или ЦМВИ. Для врожденного токсоплазмоза достаточно характерно обнаружение гидроцефалии, а для ЦМВИ — гидро- или микроцефалии. Общим для всех врожденных вирусных инфекций является гепатоспленомегалия (рис. 7.7).

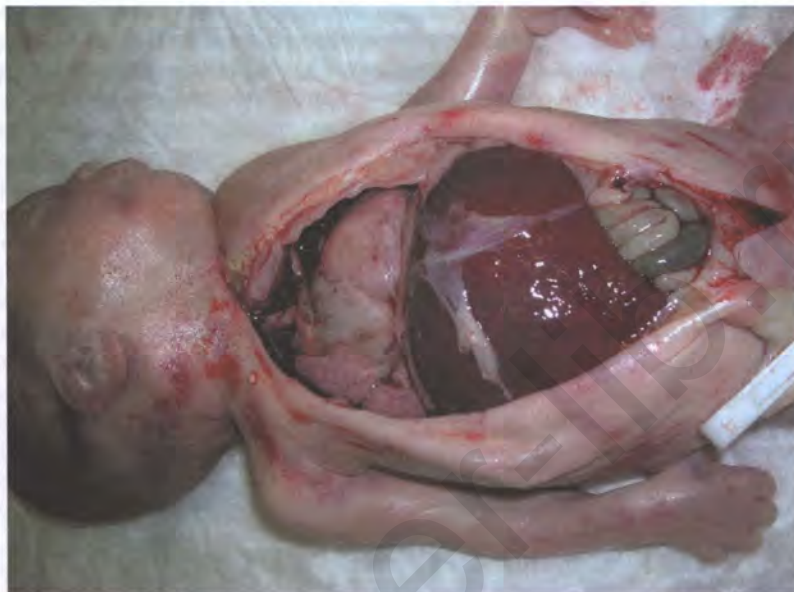


Рис. 7.7. Аутопсия. Гепатомегалия плода 23 нед. Врожденная вирусная инфекция

Врожденная краснуха часто проявляется в форме врожденных пороков сердца или микроцефалии; редко наблюдается катаракта. При инфекционной эритеме эхографическая диагностика направлена в основном на выявление скопления жидкости в серозных оболочках и/или отек кожи плода.

В III триместре могут возникнуть энцефалит, гепатит, пневмония, интерстициальный нефрит. Влияние вирусов чаще всего проявляется признаками незрелости, дисэмбриогенетическими стигмами, затяжным адаптационным периодом, значительной потерей массы тела в раннем постнатальном периоде.

Данные эхографии во II и III триместрах беременности, указывающие на развитие инфекции у плода:

- ЗРП;
- гипоксия плода;
- плацентарная недостаточность;
- многоводие или маловодие;
- неиммунная водянка плода;
- увеличение или уменьшение толщины плаценты, наличие патологических включений;
- контрастирование базальной мембраны;
- наличие взвеси в околоплодных водах;
- кальцификаты в печени, селезенке и головном мозге плода;
- поликистоз легких, почек плода;

- экзогенные фиброзные включения на папиллярных мышцах и створках клапанов сердца плода;
- расширение петель кишечника плода (гипоксия, энтерит).

Для исследования гемодинамики у плода с успехом применяется доплерометрия. Важным с клинической точки зрения является изучение маточно-плацентарных и пупочных сосудов, артерии плода, средней мозговой артерии и венозного протока. Цветовое картирование не только делает возможным изображение кровотока в сердце плода и прилегающих к сердцу сосудах, но и облегчает визуализацию маточной артерии и более мелких сосудов, таких как средняя мозговая артерия и венозный проток.

Кроме диагностического преимущества при распознавании ЗРП, неиммунной водянки плода или кардиальных заболеваний, доплерография также облегчает контроль за анемией плода, индуцированной парвовирусом, так как ее масштабы коррелируют с максимальной систолической скоростью кровотока. Последнюю можно относительно точно подсчитать по формуле Допплера в сосудах, которые проходят в направлении доплеровского луча, т. е. по дуге аорты и средней мозговой артерии.

К прямым методам диагностики ВИ (ВИЗ) в антенатальном периоде относятся выявление возбудителя в материале, полученном при биопсии хориона, амниоцентезе (прямая микроскопия, ПЦР, культуральный метод, выявление антигенов методами ИЦХ или ИГХ), кордоцентезе (прямая микроскопия, ПЦР, культуральный метод, выявление антигенов методами ИЦХ, ИГХ, определение величин специфических антител).

В отличие от визуальной диагностики все инвазивные вмешательства сопряжены с риском, обусловленным самим вмешательством. Противопоказания к инвазивной диагностике есть всегда, когда от матери инфекцией можно заразить ребенка. Это имеет абсолютное значение для ВИЧ-инфекции, относительное — для гепатитов В и С. Особенности анатомии матери, например покрытая рубцами передняя брюшная стенка или миома матки, также могут значительно затруднять вмешательство или делать его невозможным. Чтобы предотвратить сенсибилизацию по резус-фактору из-за передачи крови от плода к матери, резус-отрицательным женщинам после оперативного вмешательства проводят анти-D-профилактику.

#### *Биопсия ворсин хориона*

В I триместре биопсия ворсин хориона является методом выбора, если требуется исследовать плацентарную ткань. Основное показание — раннее определение кариотипа, а также анализ взятого материала на ДНК при моногенных наследственных заболеваниях и диагностика ВИЗ (ВИ). В более позднем гестационном возрасте диагностику ворсин применяют только для быстрого определения кариотипа. До 10 нед. беременности биопсию ворсин по возможности проводить не следует. Раннее вмешательство не только повышает риск аборта, но и сопряжено с возможным пороком развития конечностей.

Доступ определяется преимущественно на основании анатомических особенностей: при антефлексии матки и расположении плаценты в дне удобен трансабдоминальный доступ, при ретрофлексии матки и расположении плаценты по задней стенке более приемлем трансцервикальный доступ. При применении обоих доступов частота осложнений примерно одинакова.

Из различных методов забора ворсин наиболее широкое применение получил метод аспирационной техники под ультразвуковым контролем.

#### *Амниоцентез*

Благодаря активному внедрению молекулярно-биологических методов в диагностику инфекций забор околоплодных вод сегодня является методом выбора, когда во II триместре возникает подозрение на инфекцию у плода. Но по-прежнему до 20 нед.



беременности исследование кариотипа служит основным показанием к вмешательству. Для целенаправленных генных анализов ДНК предпочтение чаще отдают диагностике ворсин хориона или биопсии плаценты. С использованием околоплодных вод в большей степени можно проводить анализы при семейных наследственных нарушениях обмена веществ или определять альфа-протеин и нейронспецифическую ацетилхолинэстеразу при повышенном риске дефекта нервной трубки. После 20 нед. беременности амниоцентез применим в первую очередь для диагностики при гемолизе плода, для определения зрелости легких плода и купирования гидрамниона.

Для пункции применяют спинальные иглы с мандреном для предотвращения контаминации со стороны матери. В общей сложности аспирируют приблизительно 1 мл на каждую неделю беременности. Трансплацентарного доступа из-за опасности кровотечения по возможности следует избегать.

Обычно амниоцентез проводят начиная с 15 нед. беременности. С этого срока амниотическую полость удастся достичь без проблем и амниоредукция не вызовет легочные нарушения у плода.

#### *Кордоцентез*

Внутриутробный забор крови плода практически означает пункцию пуповины. Только в исключительных случаях приходится отыскивать печеночную вену в ее интраабдоминальной части. Фетальную кровь берут для определения кариотипа плода, для диагностик общего отека плода, резус-несовместимости, аллоиммунных заболеваний плода, гемоглобинопатий, дефектов энзимов и не в последнюю очередь инфекций.

В то время как антитела класса IgM и IgA трансплацентарно переходят от матери к плоду, определение антител класса IgM и IgA подтверждает специфический иммунный ответ плода. Хотя последний способен к синтезу IgM уже с 13-й недели беременности, измеряемый уровень достигается только к 20-й неделе беременности. Диагностическая надежность определения IgM неодинакова при различных инфекционных заболеваниях (подробно см. соответствующие нозологические формы).

Пункцируют вену свободной петли пуповины, избегая плацентарную ее часть из-за опасности контаминации материнской кровью. Кровотечения из мест пункции длительностью до 3 мин можно рассматривать как норму; описаны угрожающие кровотечения в случаях фетальной тромбопении или при выраженном общем отеке плода.

#### *Морфологическое исследование последа*

Признаки инфекционного процесса подтверждаются также результатами морфологического исследования последа.

Для гистологического исследования последов отбираются образцы ткани пуповины (не менее двух) в непосредственной близости от плацентарного диска и из плодной части; образцы ткани плаценты из разных отделов плацентарного диска (из краевых и центральных участков) на всю ее толщину (не менее пяти образцов); образцы внеплацентарных оболочек (не менее двух). После фиксации в 10 % растворе нейтрального формалина полученные образцы подвергают гистологической проводке путем их инкубации в изопропиловом спирте и имбибиции парафином с использованием аппарата для автоматической проводки гистологических образцов закрытого типа. Из пропитанных парафином образцов ткани изготавливают парафиновые блоки и гистологические срезы толщиной 3—4 мкм и помещают их на предметные стекла. После депарафинирования гистологические срезы окрашивают гематоксилином и эозином и заключают под покровные стекла посредством монтирующей среды.

Проведенные патоморфологические исследования плацент в клинических наблюдениях с подозрением на ВИЗ позволяют обнаружить:

- явления патологической незрелости ворсинчатого дерева;
- гиповаскуляризацию терминальных ворсин;
- циркуляторные расстройства;
- инволютивно-дистрофические процессы.

Часть приготовленных гистологических срезов, помещенных на предметные стекла, используют для выполнения **иммуногистохимического исследования** с применением кроличьих и мышинных поликлональных антител к антигенам различных микроорганизмов. Иммуногистохимическое исследование выполняется с использованием ИГХ полимерной системы визуализации и аппарата для иммуногистохимического и иммуноцитохимического окрашивания. В качестве оптически плотной метки, позволяющей визуализировать продукт реакции «антиген—антитело» в проходящем свете, использовался диаминобензидин.

Сопоставление результатов гистологического и ИГХ-исследования последов показывает, что экспрессия антигенов — возбудителей в ткани последов, свидетельствующая об их инфицировании, наблюдается чуть более чем в 50 %. Отсутствие экспрессии антигенов ВПГ, ЦМВ, вируса Эпштейна — Барр, *Toxoplasma gondii*, *Chlamydia trachomatis*, *Mycoplasma*, *Adenovirus*, парвовируса В19V при наличии морфологических признаков альтеративно-экссудативного воспалительного процесса в ткани последа может свидетельствовать о другой инфекционной этиологии патологических изменений. Наличие экспрессии антигенов — возбудителей инфекционных заболеваний в плацентарной ткани не всегда приводит к патологическим ее изменениям.

В ряде случаев, несмотря на отсутствие морфологических признаков значимого альтеративного или экссудативного воспаления, обнаруживается экспрессия антигенов некоторых инфекционных возбудителей (в частности, вируса простого герпеса или токсоплазмы) в плацентарной ткани или во внеплацентарных оболочках. По всей видимости, в таких наблюдениях имеется лишь инфицирование ткани последа, не повлекшее за собой развития ярких морфологических проявлений воспалительного процесса.

Исследования пуповинной крови, достаточно распространенные в мире в 90-е гг. прошлого века, в настоящее время проводятся только в научных целях. Причина такого резкого падения интереса обусловлена тем, что было показано отсутствие прямой корреляции между маркерами ВИЗ в пуповинной крови, биологических субстратах, полученных от матерей и новорожденных, и наличием заболевания у младенца. Кроме того, имея «в наличии» ребенка с подозрением на ВИЗ, целесообразно обследовать именно его, а не прочие объекты.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Васильев В. В. Клинико-лабораторная характеристика первичного заражения *Toxoplasma gondii* (острый приобретенный токсоплазмоз) / В. В. Васильев, Г. М. Ушакова, Г. А. Жанарстанова [и др.] // Журнал инфектологии. — 2009. — Т. 1, № 2—3. — С. 36—42.
2. Куюмчян С. Х. Факторы риска и прогноз развития некоторых актуальных врожденных (внутриутробных) инфекций / С. Х. Куюмчян, В. В. Васильев, Н. П. Алексеева // Журнал инфектологии. — 2016. — Т. 8, № 1. — С. 38—44.

3. *Bristow B. N.* Congenital Cytomegalovirus Mortality in the United States, 1990—2006 / B. N. Bristow, K. A. O'Keefe, S. C. Shafir [et al.] // *PLoS Negl. Trop. Dis.* 2011. — April. — Vol. 5, № 4 [Electronic resource]. — URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3082510/>
4. Cincinnati Children's Hospital Medical Center. Evidence-based care guideline for fever of uncertain source in infants 60 days of age or less. Cincinnati (OH): Cincinnati Children's Hospital Medical Center; 2010 Oct 27. — 15 p.
5. *Cofre F.* Síndrome de TORCH: enfoque racional del diagnóstico y tratamiento pre y post natal. Recomendaciones del Comité Consultivo de Infecciones Neonatales Sociedad Chilena de Infectología, 2016 / F. Cofre, L. Delpiano, Y. Labraña [et al.] // *Rev. Chilena. Infectol.* 2016 Apr. — Vol. 33, № 2. — P. 191—216.
6. *Coll O.* Guidelines on CMV congenital infection / O. Coll, G. Benoist, Y. Ville [et al.]; WAPM Perinatal Infections Working Group // *J. Perinat. Med.* — 2009. — Vol. 37, № 5. — P. 433—445.
7. *Maniklal S., Emery C. V., Lazarotto T.* [et al.]. The "silent" global burden of congenital cytomegalovirus // *Clin. Microbiol. Rev.* — 2013. — Vol. 26, № 1. — P. 88—102.
8. *Shet A.* Congenital and perinatal infections: throwing new light with an old TORCH // *Indian J. Pediatr.* — 2011. — Vol. 78, № 1. — P. 88—95.
9. *Shieh M.* Toxoplasmosis: Seroprevalence in pregnant women, and serological and molecular screening in neonatal umbilical cord blood / M. Shieh, M. Didehdar, R. Hajihosseini [et al.] // *Acta Trop.* — 2017, Oct. — Vol. 174. — P. 38—44. doi: 10.1016/j.actatropica.2017.06.003. Epub 2017 Jun 10.
10. *Townsend C. L.* Long-term outcomes of congenital cytomegalovirus infection in Sweden and the United Kingdom / C. L. Townsend, M. Forsgren, K. Ahlfors [et al.] // *Clin. Infect. Dis.* — 2013. — Vol. 56, № 9. — P. 1232—1239.
11. *Yinon Y.* Screening, diagnosis, and management of cytomegalovirus infection in pregnancy / Y. Yinon, D. Farine, M. H. Yudin // *Obstet. Gynecol. Surv.* — 2010. — Vol. 65, № 11. — P. 736—743.
12. *Zalel Y.* Secondary cytomegalovirus infection can cause severe fetal sequelae despite maternal preconceptional immunity / Y. Zalel, Y. Gilboa, M. Berkenshtat [et al.] // *Ultrasound. Obstet. Gynecol.* — 2008. — Vol. 31, № 4. — P. 417—420.

## ГЛАВА 8. ВЕДЕНИЕ БЕРЕМЕННЫХ С РИСКАМИ РАЗВИТИЯ ОТДЕЛЬНЫХ ВРОЖДЕННЫХ ИНФЕКЦИОННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

- 8.1. *T* — *toxoplasmosis* (токсоплазмоз)
- 8.2. *R* — *rubella* (краснуха)
- 8.3. *C* — *cytomegalovirus* (цитомегаловирусная инфекция)
- 8.4. *H* — *herpes simplex virus* (инфекционные заболевания плода и новорожденного, вызванные вирусами простого герпеса человека 1-го и 2-го типов)
- 8.5. *O* — *others* (другие врожденные инфекционные заболевания)

В предыдущих главах было показано, что принципиальные подходы к оценке риска развития ВИЗ и тактика ведения у женщин, планирующих беременность, и беременных одинаковы.

Однако в силу особенностей биологии возбудителей различных инфекционных заболеваний, их взаимодействия с макроорганизмом для всех инфекций существуют некоторые отличия в объемах и характере оцениваемой информации, ключевых методах исследований и интерпретации их результатов.

Этим особенностям применительно к наиболее распространенным ВИЗ и посвящена данная глава. Исторически основные нозологические формы изложены в порядке их упоминания в акрониме TORCH-комплекс, а *others* — в последней части главы. Заболевания, встречающиеся в настоящее время крайне редко (листериоз, туберкулез), отсутствующие в нашей стране вообще (малярия), роль которых в развитии врожденной патологии не доказана (клещевой иксодовый боррелиоз), а также ВИЧ-инфекция (подходы к которой регламентируются распорядительными актами), не рассматриваются.

### *T* — *toxoplasmosis* (токсоплазмоз)

8.1

Токсоплазмоз — паразитарное заболевание, вызываемое облигатным внутриклеточным паразитом *Toxoplasma gondii*, характеризующееся тесной зависимостью клинических проявлений и состояния иммунной системы человека.

Врожденный токсоплазмоз является результатом трансплацентарной передачи возбудителя от матери к плоду при первичном заражении женщины после наступления зачатия, а также при вторичной паразитемии, развивающейся у ранее инвазированных токсоплазмами иммунокомпрометированных беременных (например, у больных ВИЧ-инфекцией на стадии СПИДа).

В период новорожденности заболевание может протекать в манифестной и субклинической формах, формируя в дальнейшем латентное или хроническое течение, в последнем случае — с более высокой частотой рецидивов и обострений, особенно в пубертатном возрасте.

Общее число случаев ВТ в мире оценивается примерно в 200 тысяч ежегодно.

Токсоплазмы существуют в природе в нескольких отличных по морфологии формах — тахизоиты (трофозоиты, эндозоиты), брадизоиты (цисты), ооцисты и проходят в своем развитии фазы полового и бесполого размножения.

Ооцисты токсоплазм — продукты половой стадии развития паразита, протекающей исключительно в эпителиальных клетках кишечника животных семейства кошачьих. При поедании инфицированного мяса стенки тканевых цист в организме кошки разрушаются с высвобождением медленно делящейся стадии токсоплазм — брадизоитов. Последние проникают в эпителиальные клетки тонкой кишки, подвергаются трансформации, и в конечном счете образуются неспорулированные ооцисты, выделяющиеся с фекалиями во внешнюю среду. Споруляция в выделенных фекалиях происходит через 2—3 дня (при  $t$  24 °С) и не реализуется при температуре ниже 4 °С и выше 37 °С. Ооцисты при благоприятных условиях сохраняются во внешней среде до 1 года и более.

Бесполое размножение токсоплазм происходит в организме промежуточных хозяев, в том числе человека. При этом, размножаясь исключительно внутриклеточно, токсоплазмы приводят к разрушению клетки и могут распространяться гематогенно и лимфогенно по всему организму.

При адекватном иммунном ответе тахизоиты трансформируются в брадизоиты. Брадизоиты — исключительно внутриклеточная форма паразита, формирующая внутри клетки цисты (скопления токсоплазм, окруженные дополнительной собственной оболочкой). Цисты сохраняются пожизненно в различных органах, преимущественно в скелетной мускулатуре, мышце сердца, центральной нервной системе.

Существуют три типа доминирующих штаммов *T. gondii*, различающихся генетически, темпами развития, вирулентностью и способностью к формированию цист.

Токсоплазмы культивируются на культурах клеток, однако наиболее адекватным способом поддержания культуры возбудителя является пассаж на восприимчивых экспериментальных животных (мыши, крысы).

Пораженность населения на разных территориях колеблется от 14 до 90 %, составляя в среднем около 35 %. Минимальная зараженность отмечается в США, Англии, странах Северной Европы — 15—17 %, низкая, на уровне 25 %, — в Новой Зеландии, Австралии, средняя — 35—50 % во многих странах Азии, Африки, Америки и Европы, в том числе в Российской Федерации и странах СНГ.

Частота врожденного токсоплазмоза в целом оценивается в 1,5 случая на каждую тысячу живорожденных. Более высокий показатель (до 3,0 на 1000) характерен для стран Южной Америки, Среднего Востока и регионов с низкими доходами населения.

Трансплацентарное поражение плода может наступить только при заражении матери во время данной беременности. При повторных беременностях трансплацентарной передачи возбудителя не происходит. Число серонегативных беременных в России составляет 20—40 %. Во время беременности инфицируется около 1 % беременных, которые в 30—40 % случаев передают инфекцию плоду. Риск ВТ и его тяжесть зависят от срока заражения беременной.

При заражении беременной матери в I триместре риск инфицирования плода составляет 6—10 %. При состоявшейся трансплацентарной передаче возбудителя в эти сроки гестации тяжесть поражения плода обуславливает выкидыш в I триместре в 99,9 % случаев. Женщины, заразившиеся во II триместре беременности, имеют наибольший риск родить ребенка с тяжелыми ранними клиническими проявлениями заболевания.

При классическом резко выраженном синдроме младенец, как правило, рождается преждевременно или маленьким для своего срока гестации, с микроцефалией, постэнцефалической внутренней гидроцефалией, хориоретинитом (рис. 8.1), интрацеребральным кальцинозом (рис. 8.2, 8.3) и, возможно, гепатоспленомегалией, желтухой, лихорадкой и тромбоцитопенией.

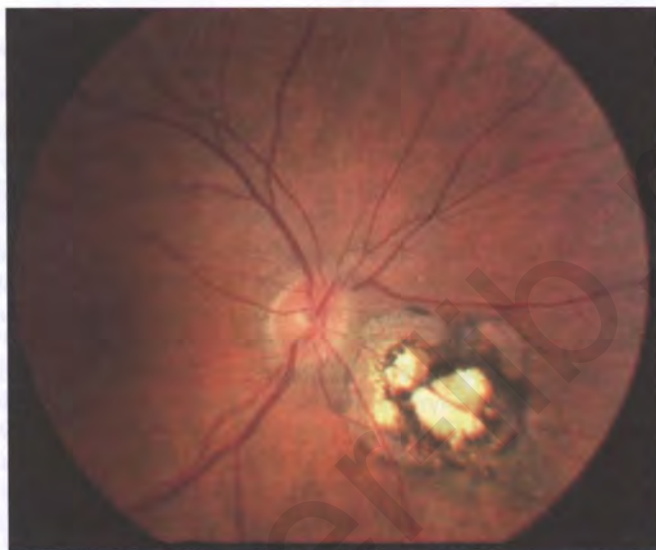


Рис. 8.1. Врожденный токсоплазменный хориоретинит

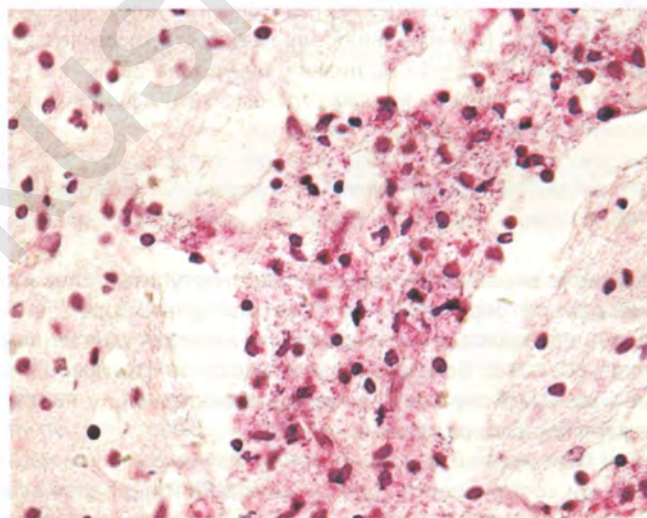
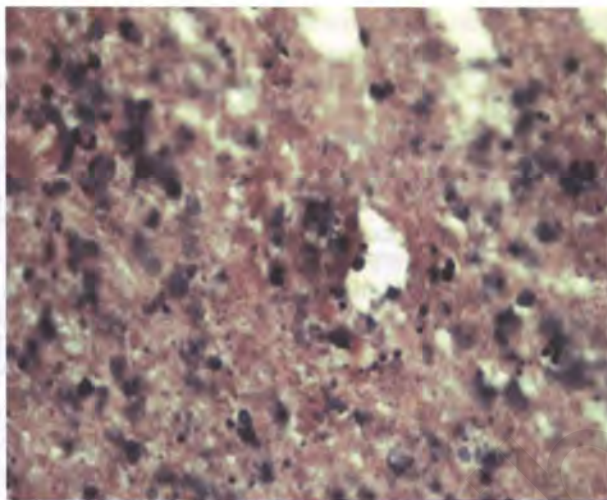


Рис. 8.2. Токсоплазменное поражение головного мозга (клетки глии — симптом «пыли»)



**Рис. 8.3.** Характерные изменения головного мозга при токсоплазмозе («пылевидный» кальциноз)

Риск инфицирования плода при заболевании матери в III триместре беременности составляет 75—80 % с бессимптомным течением болезни у 90 % инфицированных новорождённых.

Токсоплазмы не приводят к развитию уродств, связанных с патологией ДНК плода. При хроническом и латентном токсоплазмозе передачи возбудителя от матери плоду не происходит. Исключение могут составить лишь больные ВИЧ/СПИДом при развитии у них паразитемии и существенном снижении уровня специфических протективных IgG-антител.

Оценка риска развития ВТ у женщин, планирующих беременность, достаточно проста.

Из анамнестических сведений имеет значение наличие (отсутствие) результатов ранее проводившегося определения величин специфических антител и, при наличии, характеристики последних (рис. 8.4). Если исследование выполнялось, его методика и результаты определяют объем обследования и последующую интерпретацию результатов — оценку риска и ведение (рис. 8.5).

Сведения о прививках, а также информация о наличии (отсутствии) возможных факторов заражения в данном случае не имеют значения (вакцинации нет, а риск заражения — фактор достаточно субъективный).

Использование алгоритма оценки риска ВТ (см. рис. 8.5) основано на сведениях, изложенных в подразд. 7.1. Следует отметить, что в любом случае для интерпретации данных целесообразна консультация инфекциониста. При выявлении лабораторных признаков острог токсоплазмоза дальнейшее ведение пациента реализуется совместно с ним (объем терапии, критерии эффективности). Применение молекулярно-генетических методов (ПЦР), ИЦХ (ИГХ), определение других антител и их подклассов, авидности не имеет в данном случае преимуществ.

Оценка риска ВТ у беременных несколько сложнее.

В этом случае самостоятельное значение приобретают эпиданамнез (давность и интенсивность воздействия рисков заражения) и срок гестации, в котором проводится первичная оценка. Это, в свою очередь, влечет за собой значительно более высокую частоту повторных исследований и возможность (в ряде случаев) учета авидности специфических IgG.

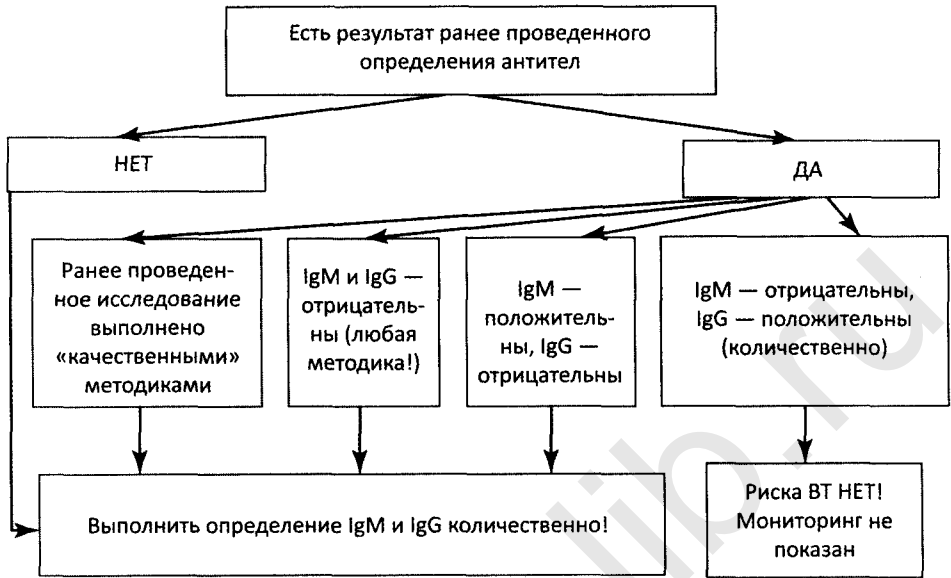


Рис. 8.4. Алгоритм первичной оценки риска врожденного токсоплазмоза у женщин, планирующих беременность

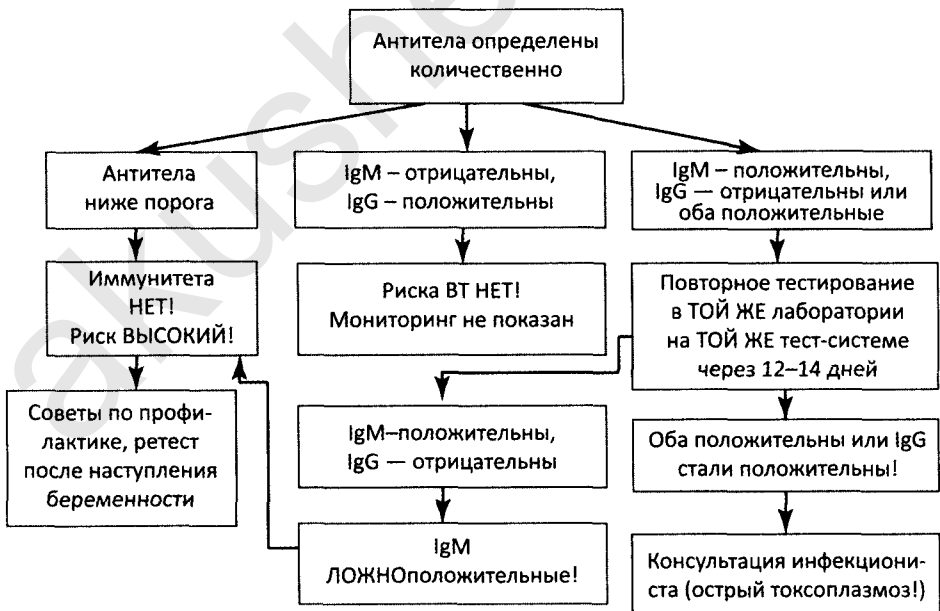


Рис. 8.5. Алгоритм оценки риска развития ВТ у женщин, планирующих беременность, по результатам первичного лабораторного обследования



В целом до 10 % женщин имеют многолетнюю возможность инфицироваться токсоплазмами до беременности и, следовательно, низкую вероятность заражения во время беременности. От 3 до 7 % женщин указывают в анамнезе сведения, позволяющие считать, что заражение произошло во время данной беременности, и относить их к группе высокого риска по развитию ВТ у плода. Подавляющее большинство беременных не имеют в анамнезе четко очерченных данных, которые могли бы в достаточной степени способствовать решению вопроса о давности инфицирования токсоплазмами; до 25 % беременных вообще отрицают наличие возможности заражения.

По мнению ряда авторов, с эпидемиологической точки зрения группу высокого риска ВТ могут составлять пациенты, указавшие на контакт с кошками и одновременное употребление недостаточно термически обработанных мясных продуктов продолжительностью менее одного года не реже 1 раза в месяц до настоящей беременности; группу низкого риска — пациенты с наличием указанных факторов риска заражения токсоплазмами длительностью более 1 года любой интенсивности; группу неопределенного риска — обследованные, имеющие в анамнезе либо только один фактор, либо два, но разной продолжительности и/или интенсивности; группу «отрицательного» эпиданамнеза — пациенты, отрицающие наличие этих факторов риска заражения.

Несмотря на определенное значение этих данных, учитывая значительную неопределенность в оценке риска заражения в анамнезе, в практической деятельности целесообразно самостоятельно оценить риск ВТ на основании изучения объективной информации и результатов обследования.

Алгоритм, представленный на рис. 8.6, не зависит от срока гестации, в котором проводится оценка риска, так как он имеет только один временной параметр: документированный результат исследования до беременности (дата зачатия может быть определена с высокой точностью).

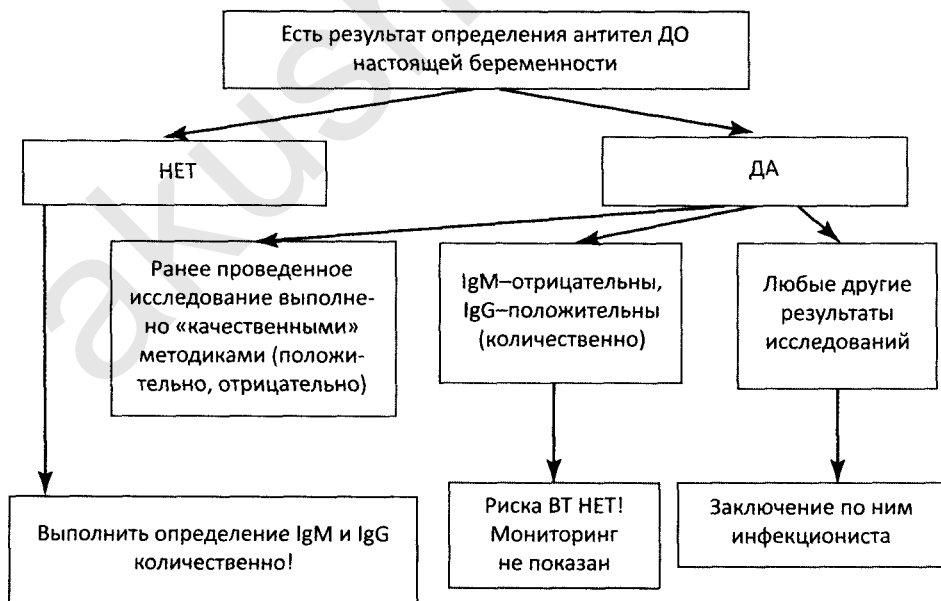


Рис. 8.6. Алгоритм первичной оценки риска врожденного токсоплазмоза у беременных

Цель консультации специалиста по инфекционным заболеваниям в этой ситуации — определение необходимости в проведении дополнительных исследований и их объема (самодеятельность в данном случае не приветствуется).

Значительно более трудной становится ситуация, когда исследований по определению антител к токсоплазмам до текущей беременности не проводилось.

Тогда первым действием должно стать количественное определение величин антител к токсоплазмам с последующей обязательной консультацией инфекциониста в подавляющем большинстве случаев (рис. 8.7).

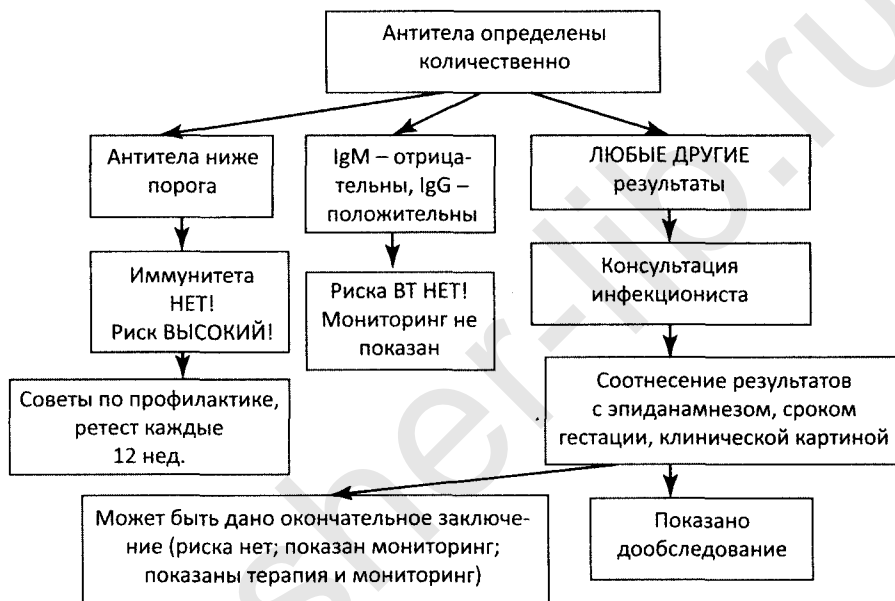


Рис. 8.7. Принципиальный алгоритм оценки риска врожденного токсоплазмоза у беременных при первичном обследовании

Важность оценки срока гестации, в котором проводится обследование, уже подчеркивалась выше. В отношении риска ВТ это имеет особенно большое значение, так как известна динамика специфических маркеров токсоплазмоза у беременных.

Ориентировочный алгоритм принятия решений **при первичном обследовании беременной до 12 нед. гестации** представлен на рис. 8.8. Его применение — прерогатива инфекционистов, здесь он приведен для общей информации акушерам-гинекологам.

При первичном обследовании, проводимом в более поздние сроки гестации, потребность в повторном тестировании увеличивается вследствие того, что при остром токсоплазмозе специфические IgM могут снижаться до неопределяемого уровня в течение 12 нед. При этом специфические IgG могут к моменту обследования уже выявляться в любых концентрациях с авидностью более 35 %. Также следует учитывать, что относиться к использованию результатов определения авидности антител на отечественных тест-системах следует с определенной осторожностью.

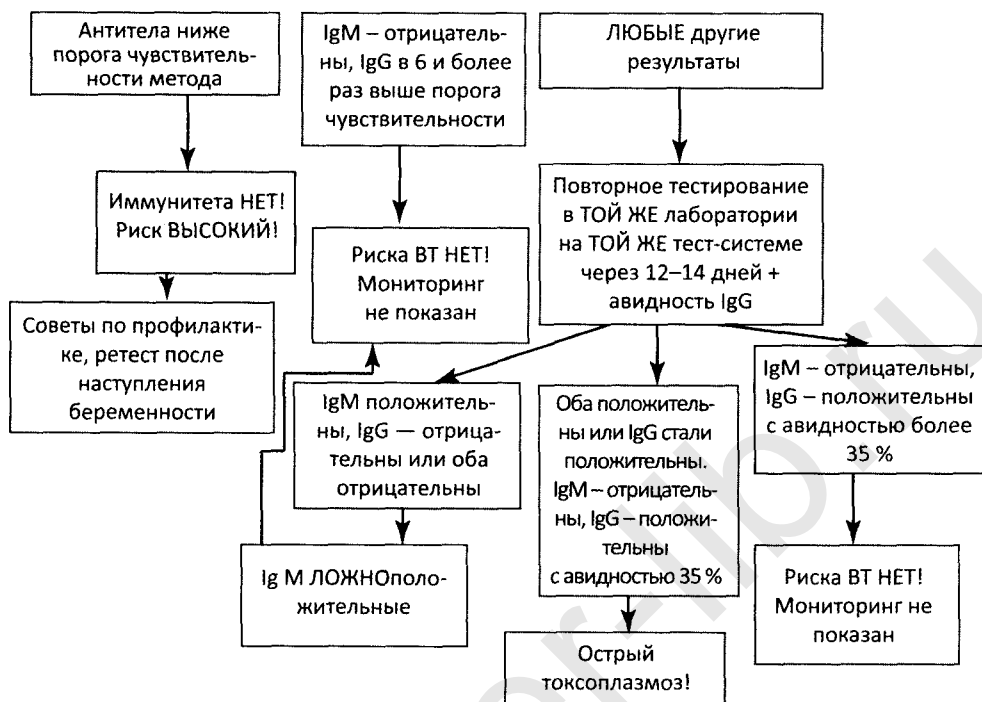


Рис. 8.8. Ориентировочный алгоритм оценки риска ВТ и ведения беременных при первичном обследовании в сроке до 12 нед. гестации (по: Васильева И. С., 2002, с изм. от 2016)

Ведение беременных с рисками ВТ на сегодняшний день достаточно хорошо изучено, существуют как зарубежные, так и отечественные клинические рекомендации (см. основную литературу).

Рекомендации по ведению в целом заключаются в следующем.

Серонегативным беременным необходимо проводить динамическое серологическое исследование каждые 8—12 нед. вплоть до конца беременности. При появлении любого «положительного», «сомнительного» результата показана консультация инфекциониста.

Беременные, у которых заражение произошло до беременности, в мониторинге не нуждаются.

Беременным, у которых диагностирован «острый токсоплазмоз» с заражением во время беременности (и тем, у кого такая возможность не исключена), рекомендуется следующее.

Медикаментозная профилактика ВТ, которая снижает риск его развития на 50—60%. Назначается спирамицин (после 12 нед. гестации) по 1,5—3 млн ед. 3 раза в сутки в течение 2—4 нед. Разовая доза зависит от массы тела, курсовая, с учетом хорошей переносимости препарата, может быть минимальной. **Применение других препаратов для медикаментозной профилактики ВТ в настоящее время не рекомендуется.**

УЗ-мониторинг в скрининг-режиме. Косвенными признаками ВТ в антенатальном периоде является обнаружение кальцификатов, гидроцефалии, микроцефалии,

асцита, гепатоспленомегалии, выраженной задержки внутриутробного развития при ультразвуковом исследовании, выполняемом на 18—20-й неделях гестации. Наличие этих признаков или доказанное (или невозможность доказать обратное) первичное заражение беременной токсоплазмами после зачатия является показанием к проведению амниоцентеза после 18 нед. гестации (но не ранее 4 нед. после предполагаемой даты заражения). Кордоцентез не рекомендуется вследствие сопоставимых результатов исследования пуповинной крови и амниотической жидкости по чувствительности и специфичности методом ПЦР, но более высоком риске негативных последствий процедуры кордоцентеза. В настоящее время в РФ подозрение на врожденную инфекцию не является основанием для проведения амниоцентеза (кордоцентеза).

Прерывание беременности по факту наличия риска ВТ не рекомендуется, целесообразно доказательство наличия поражения плода. В настоящее время в РФ антенатальная терапия врожденного токсоплазмоза не проводится в связи с отсутствием регистрации рекомендуемых лекарственных средств.

В случаях когда на этапе беременности проводилась оценка риска ВТ и мероприятия по его уточнению (лабораторный, инструментальный мониторинг) и медикаментозная профилактика, в документах, направляемых с беременной в родильный дом, должна быть максимально подробно указана вся информация, имеющая отношение к данной ситуации. Рекомендуется выдать на руки копии всех проведенных исследований и заключений.

Вакцинопрофилактика токсоплазмоза человека не разработана. К общим мероприятиям по профилактике заражения токсоплазмами относят ограничение контактов с инфицированными кошками, соблюдение правил личной гигиены, запрещение употребления (опробования) сырого мясного фарша, а также мясных блюд без достаточной термической обработки.

Среди женщин, не имеющих антител, проводят санитарно-просветительную работу с целью снижения риска первичной инвазии, а также регулярное определение специфических антител («случайное заражение»).

Профилактические мероприятия в очаге не проводятся.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Васильева И. С. Врожденный токсоплазмоз (риск развития, профилактика) : дис. ... канд. мед. наук / И. С. Васильева. — СПб., 2002. — 162 с. — С. 140—162.
2. Васильев В. В. Клинико-лабораторная характеристика первичного заражения *Toxoplasma gondii* (острый приобретенный токсоплазмоз) / В. В. Васильев, Г. М. Ушакова, Г. А. Жанарстанова [и др.] // Журнал инфектологии. — 2009. — Т. 1, № 2—3. — С. 36—42.
3. Диагностика, лечение и профилактика врожденного токсоплазмоза // Клинические рекомендации (протоколы) по неонатологии / Н. Н. Володин [и др.] ; под ред. Д. О. Иванова. — СПб. : Информ-Навигатор, 2016. — С. 383—400.
4. Artigao F., del Castillo Martin F., Fuentes C. I. [et al.]. Guía de la Sociedad Española de Infectología Pediátrica para el diagnóstico y tratamiento de la toxoplasmosis congénita [The Spanish Society of Pediatric Infectious Diseases Guidelines for the diagnosis and

- treatment of congenital toxoplasmosis] // An. Pediatr. (Barc). — 2013. — Vol. 79, № 2. — P. 1—116.
5. Avelino M. M. Congenital toxoplasmosis and prenatal care state programs / M. M. Avelino, W. N. Amaral, I. M. Rodrigues [et al.] // BMC Infect. Dis. — 2014. — Vol. 18, № 1. — P. 14—33.
6. de Castro Zacche-Tonini A. Establishing tools for early diagnosis of congenital toxoplasmosis: Flow cytometric IgG avidity assay as a confirmatory test for neonatal screening / A. de Castro Zacche-Tonini, G.S.F. Fonseca, L.N.N.P. de Jesus. [et al.] UFMG Congenital Toxoplasmosis Brazilian Group // J Immunol Methods. — 2017, Aug 18. pii: S0022—1759(17) 30282-X. doi: 10.1016/j.jim.2017.08.005. [Epub ahead of print].
7. Paquet C., Yudin M. H. Toxoplasmosis in pregnancy: prevention, screening, and treatment // Journal of Obstetrics and Gynaecology Canada. — 2013. — Vol. 35, № 1. — P. 78—79.

## R — rubella (краснуха)

## 8.2

Краснуха — вирусная инфекция, поражающая преимущественно детей в возрасте от 2 до 10 лет и характеризующаяся у них, как правило, острым, но доброкачественным течением с умеренно выраженными лихорадкой и интоксикацией, лимфаденопатией, мелкопятнистой сыпью. Особенностью инфекции является более тяжелое течение у взрослых и высокий риск тяжелых поражений плода при ее развитии у беременных.

Возбудитель краснухи — РНК-содержащий вирус, относящийся к роду *Rubivirus* семейства *Togaviridae*, впервые выделен в клеточной культуре в 1962 г. Известен всего один серовар вируса.

Клиническая картина заболевания была впервые описана в Германии De Bergen в 1752 г. и Orlow в 1758 г.

Источником инфекции являются больные любой формой краснухи (больные заразны в течение 7 дней до появления сыпи и 4 дня после ее исчезновения, примерно 12—14 дней), дети с врожденной краснухой выделяют вирус до 1,5 года и, соответственно, представляют собой «эпидемическую опасность».

Основной путь передачи инфекции — воздушно-капельный, возможен контактно-бытовой. Кроме того, инфекция передается вертикально от матери к плоду.

Естественная восприимчивость человека к краснухе высокая; исключение составляют дети первого года жизни, имеющие пассивный иммунитет, переданный от матери. Переболевшие краснухой приобретают стойкий, как правило, пожизненный иммунитет. Вакцинация против краснухи также способствует развитию продолжительного иммунитета. Однако возможна и реинфекция, и первичное заражение после вакцинации.

Приобретенная краснуха протекает циклично, как острое инфекционное заболевание. Инкубационный период составляет 11—24 дня.

У части больных первым признаком краснухи является мелкопятнистая сыпь розового цвета, возникающая на неизменном фоне кожи, при этом лихорадка, интоксикация отсутствуют.

У некоторых пациентов заболевание начинается с недомогания, головной боли, болей в суставах, мышцах, кратковременного повышения температуры тела. Сыпь появляется на 1—3-й день болезни и распространяется по всему телу. Она имеет мелко-

пятнистый характер, появляется прежде всего на лице, после чего быстро распространяется на туловище и затем на конечности. На мягком нёбе можно увидеть точечную энантему (пятна Форхгеймера). В отличие от экзантемы при кори элементы сыпи почти никогда не сливаются, они значительно бледнее, держатся около трех дней и исчезают без пигментации и шелушения.

Характерный признак краснухи — генерализованная лимфаденопатия. Особенно часто увеличиваются заднешейные и затылочные лимфатические узлы. Лимфаденопатия может возникать за неделю до появления сыпи и наблюдаться в течение 12—14 дней.

У 25—30 % людей краснуха протекает без сыпи и сопровождается лишь лимфаденопатией, незначительными лихорадкой и интоксикацией.

В периферической крови — нормоцитоз или лейкопения, относительный лимфоцитоз, обнаруживаются плазматические клетки. Биохимические показатели не изменяются.

Клиническая картина краснухи у беременных не отличается от таковой у небеременных.

Врожденная краснуха — заболевание плода, развивающееся в результате первичного заражения беременной вирусом краснухи преимущественно в I триместре беременности. Поражения плода не происходит при реинфекции, после вакцинации от краснухи.

До широкого применения вакцинации частота врожденной краснухи составляла 20—100 случаев на 100 000 родов. В дальнейшем, после введения обязательной вакцинации от краснухи, с 1969 г. в США, а затем в странах Европы частота заболеваемости как приобретенной, так и, соответственно, врожденной краснухой значительно снизилась. Реализация Национального календаря прививок в РФ позволила ВОЗ в 2015 г. включить нашу страну в список стран, «свободных» от кори и краснухи. На сегодняшний день все случаи краснухи в РФ являются предметом серьезных клинико-эпидемиологических исследований, а врожденная краснуха стала казуистикой.

Однако следует учитывать, что с ростом миграционных потоков на территорию РФ из стран, где рекомендуемые режимы вакцинации от краснухи не реализуются, вполне возможен завоз инфекции с ее последующим распространением среди неиммунных лиц, в том числе беременных, не имеющих достаточного количества защитных антител. Отсутствие иммунитета у примерно 15 % беременных обусловлено несоблюдением графика вакцинации, снижением поствакцинального иммунитета с течением времени.

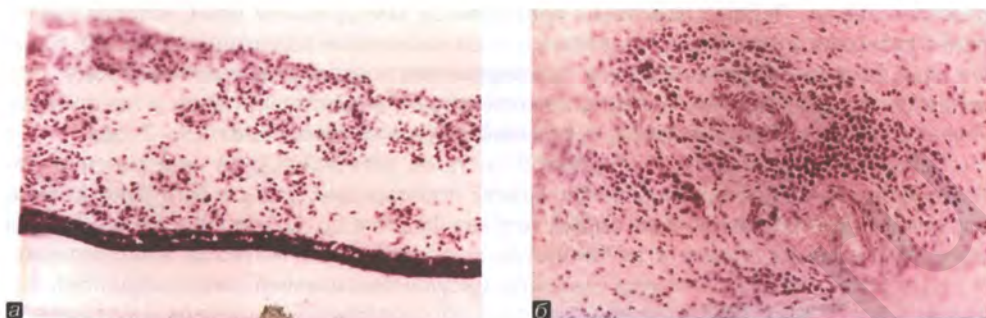
Краснуха является антропонозом, поэтому полная элиминация вируса (и, соответственно, исчезновение риска врожденного заболевания) возможна только при тотальной вакцинации всего населения на протяжении жизни двух поколений как минимум (исторический пример — натуральная оспа и ее ликвидация).

Наиболее частыми врожденными аномалиями, обусловленными заражением женщины вирусом краснухи позже I триместра беременности, являются глухота и ретинопатия (рис. 8.9). Несколько реже встречаются увеличение печени и селезенки, геморрагический синдром, признаки гепатита, пневмонии.

Степень выраженности проявлений врожденной краснухи может варьировать в разные периоды развития и жизни ребенка и взрослого. Так, глухота, возникающая у 70—90 % детей, может проявиться спустя несколько лет после рождения и быть единственным признаком внутриутробного инфицирования; быть полной или частичной, уни- или билатеральной.

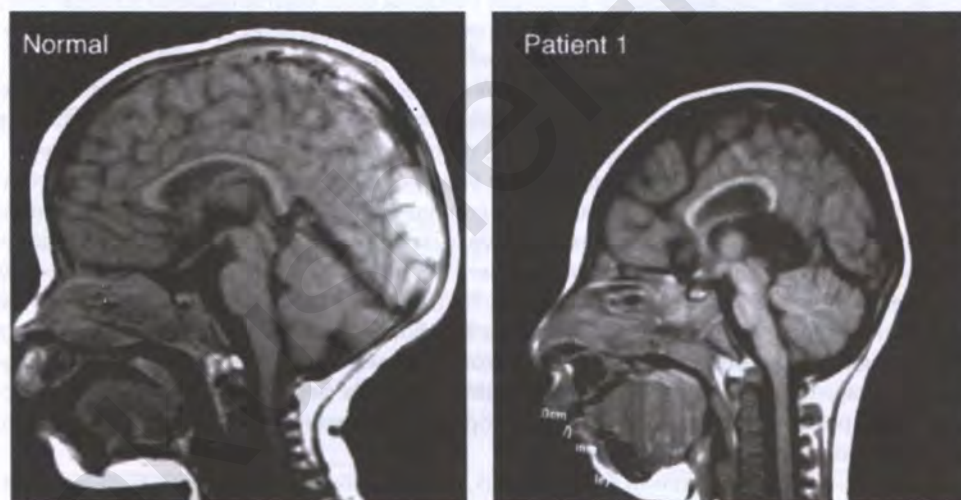
У 80 % детей с синдромом врожденной краснухи возникают неврологические нарушения. Наиболее часто при рождении обнаруживаются микроцефалия (рис. 8.10)

в сочетании с маленьким ростом и весом ребенка, сонливость, раздражительность, замедленность моторики, бульбарно-псевдобульбарный синдром.



**Рис. 8.9.** Продуктивное воспаление при внутриутробной краснухе:

*а* — сетчатая оболочка глаза; *б* — сосуды дермы



**Рис. 8.10.** МРТ. Микроцефалия (*справа*), нормальная томограмма головного мозга (*слева*)

Олигофрения, моторные нарушения, патологические установки и гиперкинезы, эпилептические припадки выявляются позднее по мере прогрессирования заболевания. У некоторых пациентов развивается шизофреноподобный синдром, аутизм. Частыми являются тяжелые поражения слуха периферического (50—75 %), реже — центрального характера, поражение глаз (20—50 %) в виде ретинопатии с характерным изменением сетчатки («соль с перцем»), катаракты, интерстициальная пневмония, повреждение костей и кожный эритропоэз («пирог с ежевикой»), тиреоидит, диабет и прогрессирующие неврологические расстройства.

Наиболее тяжело протекает подострый склерозирующий панэнцефалит, начало которого относится к первым годам жизни. Заболевание развивается в основном у мальчиков и характеризуется прогрессирующим нарушением интеллекта и двигательными расстройствами. Первые симптомы проявляются замедлением речи, которая постепенно становится невнятной, появляются миоклонические подергивания мышц, больше лица, прогрессирует слабоумие. Одновременно повышается мышечный тонус, появляется атаксия, парезы, присоединяются эпилептические припадки и панангнозия. Течение всегда неблагоприятное, летальный исход наступает через 1,5—2 года.

Среди пороков сердечно-сосудистой системы регистрируются незаращение Боталлова протока, дефект межжелудочковой перегородки, стеноз легочного ствола, аортальный стеноз, коарктация аорты, тетрада Фалло и др. Со стороны органа зрения могут наблюдаться катаракта, ретинопатия, микрофтальмия, глаукома, хориоретинит.

К отсроченным проявлениям относится инсулинозависимый сахарный диабет, выявляемый у 20 % детей с этим синдромом и обусловленный вирусным и аутоиммунным поражением клеток поджелудочной железы.

Оценка риска развития врожденной краснухи у женщин, планирующих беременность, и тактика их ведения во многом сходна с таковой в отношении ВТ (см. § 8.1) с некоторыми уточнениями.

В связи с тем что вакцинация от краснухи входит в Национальный календарь прививок, все случаи приобретенной краснухи обязаны быть подтверждены лабораторно на уровне экспертных центров, первичная оценка анамнестических данных приобретает практически самостоятельное значение (рис. 8.11).

Если зачатие произошло ранее чем через 6 мес. после вакцинации, риск врожденной краснухи отсутствует. Исключение — первый месяц после прививки, в этом случае необходим УЗ-мониторинг плода, решение о прерывании беременности — см. ниже.

**Оценка риска врожденной краснухи у беременных** на сегодняшний день частично регламентирована действующими руководящими документами, хотя они не вполне соответствуют современным рекомендуемым подходам и практике. Первый документ предписывает проводить определение специфических IgM и IgG при первичном обращении и далее в каждом триместре. С точки зрения современных представлений об инфекционном процессе, при краснухе в лабораторном мониторинге нуждаются исключительно серонегативные беременные, беременные, имевшие контакт с больным, подозрительным на заболевание краснухой, и те беременные, у которых краснуха подозревается клинически или у которых обнаружены лабораторные маркеры острого заболевания.

Мероприятия в отношении беременных, находившихся в контакте с больным, подозрительным на заболевание краснухой, относятся к компетенции эпидемиологов и инфекционистов, поэтому в данном руководстве не рассматриваются. С практической точки зрения можно рекомендовать акушеру-гинекологу при каждом общении с беременной интересоваться, нет ли в ее окружении больных с подозрением на какие-либо инфекционные заболевания, а также поддерживать контакт с инфекционистом и эпидемиологом своего ЛПУ для того, чтобы последние своевременно ему сообщали о такого рода контактах.

На рис. 8.12 представлен алгоритм оценки риска врожденной краснухи при первом обследовании беременной.

Принципиально важно понимать, что:

- с учетом основного механизма передачи вируса краснухи (воздушно-капельный), наличия субклинических форм приобретенного заболевания, нецелесообразности вакцинации серонегативных беременных последним необходимым се-



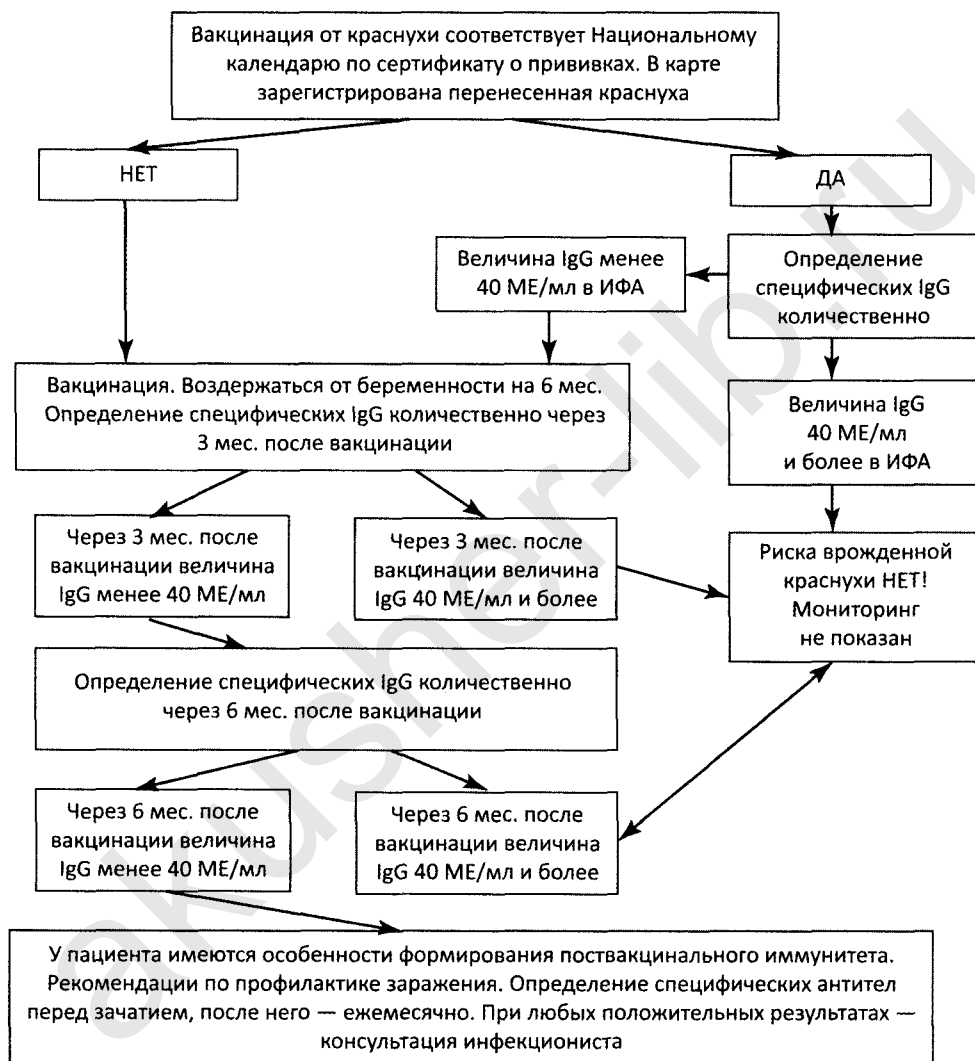


Рис. 8.11. Оценка риска врожденной краснухи у женщин, планирующих беременность, и тактика их ведения

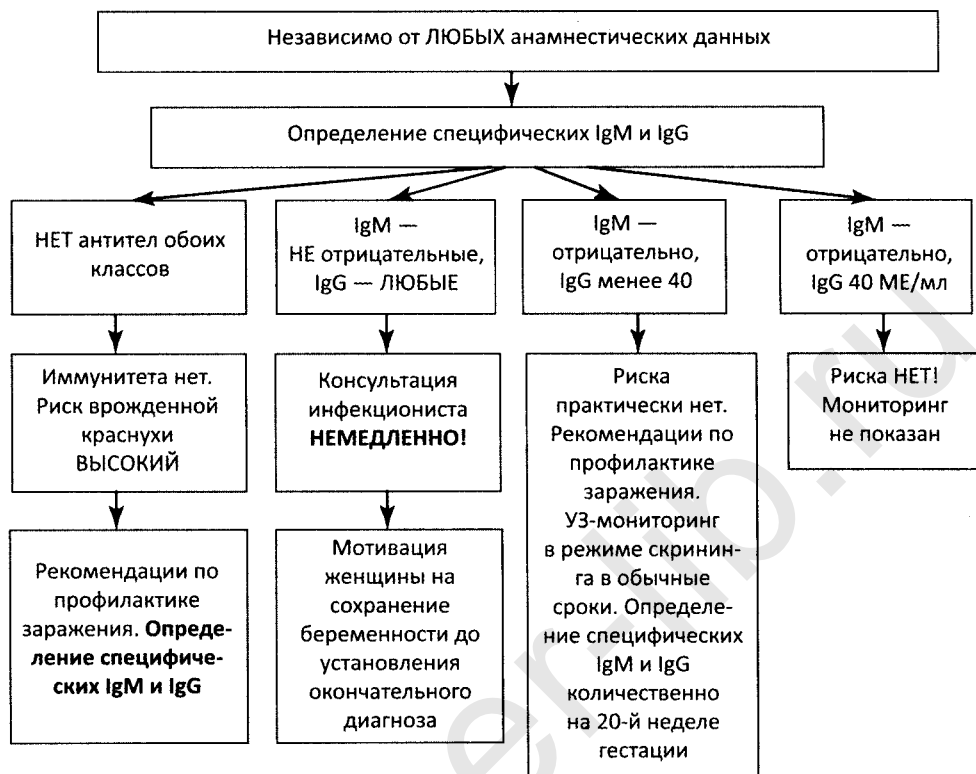


Рис. 8.12. Алгоритм оценки риска врожденной краснухи по результатам первичного обследования беременной

рологический мониторинг до 20-й недели гестации (заражение в более поздние сроки крайне редко приводит к значимым проблемам у плода), а не определение антител один раз в триместр;

- при выявлении любых не отрицательных (положительных, слабо положительных, сомнительных и т. д.) IgM к вирусу краснухи необходимо предупредить беременную, что она нуждается в углубленном обследовании специалистами в области инфекционных заболеваний и клинической лабораторной диагностики; что до того момента, когда указанные специалисты не вынесут комиссионного заключения о том, как следует интерпретировать результаты ее обследования (сформулируют диагноз), ей не стоит использовать результаты первичного скрининга для принятия судьбоносных, в первую очередь — для себя и плода, решений; что даже доказанный факт ее заболевания краснухой не является сегодня абсолютным показанием для прерывания беременности (см. ниже).

В каждом субъекте РФ существует локальный механизм верификации случаев краснухи, подразумевающий в целом очное консультирование пациентов с подозрением на краснуху инфекционистами в сертифицированных для этого вида деятельности ЛПУ с повторным тестированием сывороток крови, положительных в скрининговых тестах по IgM к вирусу краснухи (в том числе и в первую очередь — полученных от

беременных) в референсных (экспертных) лабораториях и/или тестированием дополнительных образцов биологических субстратов с последующим обязательным комиссионным принятием решения инфекционистами и специалистами по клинической лабораторной диагностике (не акушерами-гинекологами, не кем-либо еще) о трактовке конкретной ситуации, формулировкой диагноза и рекомендаций для акушера-гинеколога (применительно к беременным).

Для понимания акушерами-гинекологами алгоритма принятия решений комиссией специалистов следует пояснить, что «не отрицательные» по IgM к вирусу краснухи сыворотки (при их отсутствии — новые образцы, полученные в максимально возможные сроки) тестируются в референсных лабораториях ЛПУ с применением тест-систем экспертного уровня (в настоящее время — зарубежного производства), как правило, не ИФА, а ХЛИА, отличающегося более высокой чувствительностью и автоматизированным учетом результатов в реальном времени (количественно для IgG, полуколичественно для IgM) с выдачей результатов с указанием порогов чувствительности реакции, а также (по возможности) выполняется ПЦР и иммуноблот с определением наличия антител к белкам E1 и E2. Образцы этих же сывороток одновременно направляются в референс-центр регионального Роспотребнадзора для проведения независимых исследований сертифицированными в этих учреждениях методами.

#### АКУШЕРСКАЯ ТАКТИКА

В настоящее время в случае доказательства заболевания краснухой во время беременности рекомендуется следующая акушерская тактика (рис. 8.13).

Следует учесть, что:

- роды у беременных, перенесших краснуху ранее чем за две недели до них, осуществляются в физиологическом отделении (роженица, родильница и новорожденный в этом случае не представляют эпидемической опасности и в изоляции не нуждаются), в остальных случаях — в учреждениях, определенных местными государственными органами исполнительной власти в сфере здравоохранения;
- химиотерапевтических препаратов с доказанной активностью против вируса краснухи в настоящее время не существует, эффективность применения иммуноглобулинов (специфических и «нормальных») в профилактике (и лечении врожденной краснухи антенатально) не доказана;
- противоэпидемические мероприятия в ЛПУ в целом — прерогатива эпидемиолога данного учреждения, задача медицинского персонала — не допустить заражения самих себя и окружающих. Поэтому при любых сомнениях любой поступающий в приемное отделение пациент, даже если это ваш друг (и т. д.), должен рассматриваться как потенциальный источник эпидемической опасности.

**Врожденная краснуха относится к тем немногочисленным заболеваниям, в отношении которых существуют хорошо обоснованные и доказанные способы профилактики.**

Основа профилактики врожденной краснухи — предупреждение трансплацентарной передачи инфекции. Ведущие мероприятия — адекватная вакцинация женщин детородного возраста, оценка риска развития врожденной краснухи при планировании беременности и у беременной.

Национальный календарь прививок России предусматривает проведение прививок против краснухи в 12—15 мес. (вакцинация, первичная иммунизация), 6 лет (ревакцинация) и 13 лет (девочки).

Также подлежат обязательной первичной иммунизации против краснухи дети от 1 до 17 лет (не болевшие, не привитые, привитые однократно против краснухи или

с неизвестным прививочным анамнезом); девушки от 18 до 25 лет, не болевшие, не привитые ранее и с неизвестным прививочным анамнезом.

Для проведения прививок используют как ассоциированные вакцины (корь—паротит—краснуха — MMR), так и моновакцины. При этом первые применяются у детей с 12-месячного возраста, а вторые — в основном для селективной иммунизации девочек в возрасте 13 лет и женщин, не болевших краснухой.

Важно иметь в виду, что, по заключению ВОЗ, проведение вакцинации как противоэпидемического мероприятия со 2-го года жизни допустимо только в том случае, если прививками будет охвачено не менее 95 % детей.

По этой причине в большинстве стран, применяющих тривакцину, либо поддерживают высокий охват прививками детей раннего возраста, либо дополняют имму-

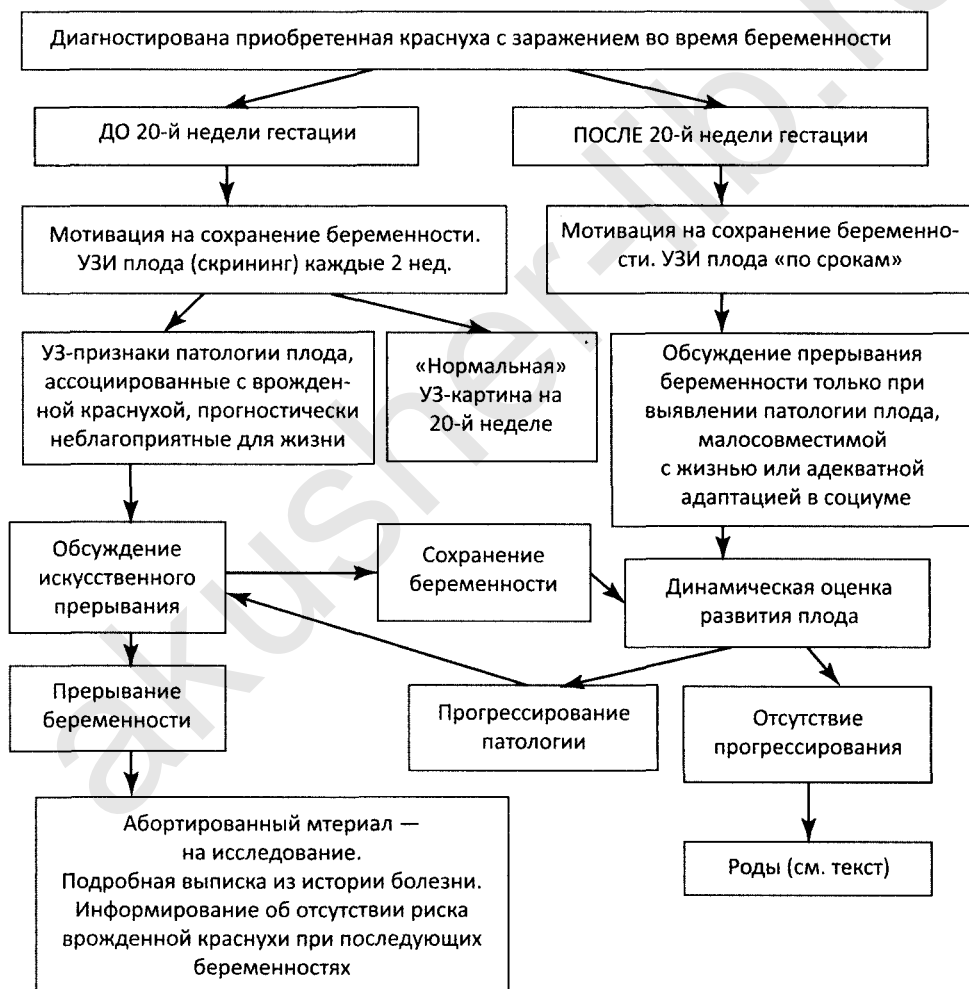


Рис. 8.13. Алгоритм акушерской тактики при доказанной приобретенной краснухе у беременной

низацию детей серологическим скринингом девочек в препубертатном периоде с последующей вакцинацией серонегативных. Поскольку эти меры требуют больших финансовых затрат, ВОЗ не рекомендует включать вакцину против краснухи в календарь прививок стран, где невозможно достигнуть и поддержать охват прививками на уровне 100 %.

В связи с теоретическим риском опасности вакцинальной инфекции для плода (все зарегистрированные в России вакцины — живые) нельзя вакцинировать во время беременности, следует также применять максимально эффективные меры по предупреждению беременности в течение 3 мес. после вакцинации. Однако наступление беременности в этот период не требует ее прерывания.

Специфический иммунитет развивается через 15—20 дней после прививки у 98 % привитых и сохраняется до 20 лет.

## ЛИТЕРАТУРА

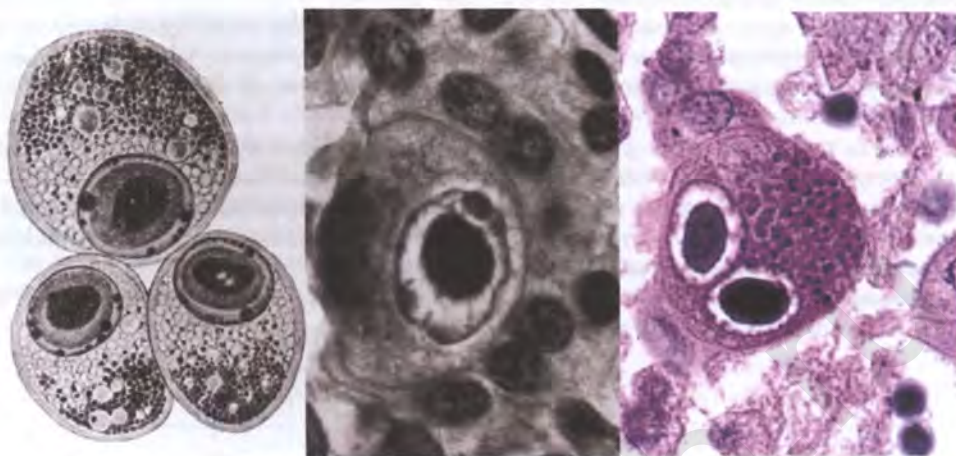
1. Методические указания 3.1.2.2356-08 «Эпидемиологический надзор за врожденной краснухой» [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <http://www.gabrich.ru/files/pdf/2356.pdf>.
2. Приказ Министерства здравоохранения РФ от 1 ноября 2012 г. № 572н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю „акушерство и гинекология“ (за исключением использования вспомогательных репродуктивных технологий)» [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <http://www.rosminzdrav.ru/documents/5828-prikaz-minzdrava-rossii-ot-12-noyabrya-2012g-572n>.
3. Приказ Министерства здравоохранения РФ от 13 апреля 2017 г. № 175н «О внесении изменений в приложения № 1 и № 2 к Приказу Министерства здравоохранения Российской Федерации от 21 марта 2014 г. № 125н „Об утверждении национального календаря профилактических прививок и календаря профилактических прививок по эпидемическим показаниям“» [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <http://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/71575990/> 21.
4. Hübschen J. M. Challenges of measles and rubella laboratory diagnostic in the era of elimination / J. M. Hübschen, S. M. Bork, K. E. Brown [et al.] // Clin. Microbiol. Infect. — 2017 Aug. — Vol. 23, № 8. — P. 511—515.

## С — cytomegalovirus (цитомегаловирусная инфекция)

8.3

Цитомегаловирусная инфекция — широко распространенная вирусная инфекция, характеризующаяся многообразными проявлениями — от бессимптомного течения до тяжелых генерализованных форм с поражением внутренних органов и центральной нервной системы (у лиц с иммунодефицитом и при внутриутробном поражении плода).

Сайт синтеза вирусной ДНК находится в ядре клетки хозяина. Следовательно, гистологические подтверждения репликации вируса можно наблюдать в виде внутриядерных телец, которые характеризуются цитоплазматическим и ядерным гигантизмом. Зрелые частицы ЦМВ типа «совиного глаза» отличаются от внутриядерных телец — включений вирусов простого герпеса и ветряной оспы (рис. 8.14).



**Рис. 8.14.** Классические внутриядерные тельца-включения в клетках различных тканей младенцев с врожденной ЦМВИ

### *Врожденная ЦМВИ*

Врожденная ЦМВИ является результатом, как правило, трансплацентарной передачи возбудителя (при первичном заражении неиммунной беременной, реактивации ранее приобретенной инфекции во время беременности или при заражении иммунной беременной другим штаммом цитомегаловируса) от матери к плоду, реже — при заражении плода в интранатальном периоде (при наличии цитомегаловирусного поражения родовых путей).

В странах Западной Европы и Северной Америки ЦМВИ рассматривается как самая частая врожденная вирусная инфекция (до 2,2 % живорожденных).

ЦМВИ встречается повсеместно. Уровень пораженности населения этой инфекцией в большинстве стран мира колеблется от 50 до 90 % и значительно варьирует в различных популяциях даже в пределах одной страны в зависимости этнических и социально-экономических факторов.

Особый тропизм ЦМВ проявляет к слюнным железам (рис. 8.15), поэтому часто передается при поцелуях («поцелуйная болезнь»). Существует корреляция между сексуальной активностью и ЦМВ-инфицированием. Выявляется две волны подъема заболеваемости ЦМВИ: первая достигается к 3-летнему возрасту, вторая к периоду половой зрелости.

В Российской Федерации частота серопозитивности составляет от 50 до 80 %. Наибольший риск инфицирования плода ЦМВ и развитие тяжелых форм заболевания отмечается в тех случаях, когда беременная переносит первичную ЦМВИ. Частота первичной ЦМВИ у женщин во время беременности не превышает 1 %. Внутриутробное инфицирование плода ЦМВ у женщин с первичной ЦМВИ достигает 40—50 %. При этом у 5—18 % инфицированных детей развивается манифестная форма заболевания с тяжелым течением.

Трансплацентарное инфицирование в I триместре приводит к порокам развития ЦНС, хориоретинитам, блокаде проводящих путей сердца. Инфицирование на более

поздних сроках может приводить к развитию прогрессирующей желтухи, геморрагическому синдрому, гепатоспленомегалии, пневмонии. В дальнейшем у этих детей велика вероятность (90 %) развития нарушений слуха, эпилепсии, задержки умственного и психомоторного развития, атрофии зрительного нерва, различных нарушений речи.

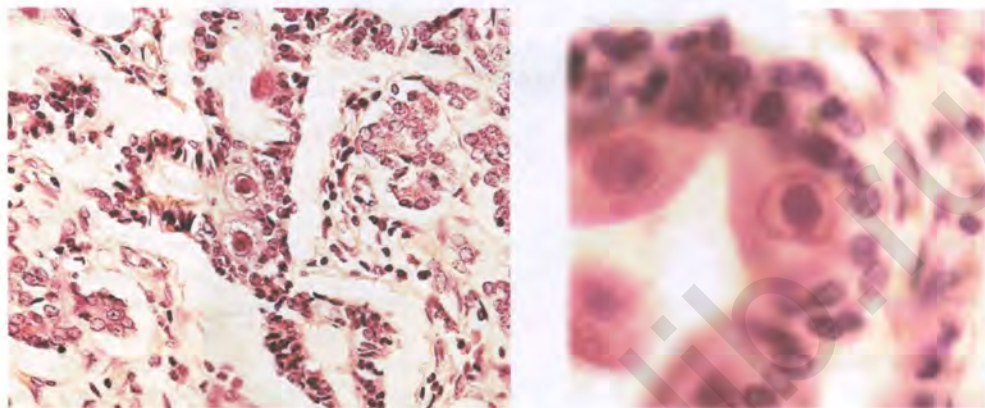


Рис. 8.15. ЦМВ-сиалоаденит

При вторичной инфекции в период беременности факторы специфического иммунитета у матери (анти-ЦМВ-антитела, анти-ЦМВ-лимфоциты (CD8\*)) обеспечивают защитную реакцию от инфицирования и развития тяжелых форм болезни. В результате риск внутриутробного инфицирования ЦМВ не превышает 2 %.

Дифференцировать реактивацию латентной ЦМВИ и суперинфекцию другим штаммом можно только с помощью молекулярного анализа выделенных изолятов.

В отличие от других инфекций группы TORCH тяжелые поражения плода при ЦМВИ могут развиваться в любом триместре беременности.

Примерно у 50 % детей с врожденной ЦМВИ наблюдаются ante- и постнатальные признаки заболевания: внутриутробная задержка развития, микроцефалия (рис. 8.16), гепатоспленомегалия, петехиальная экзантема, желтуха, хориоретинит, тромбоцитопения, анемия. До 30 % таких детей погибают в первые годы жизни (три четверти — в возрасте до 12 мес.) на фоне нарастающей диссеминированной коагулопатии, печеночной недостаточности (первичный цирроз), вторичных бактериальных осложнений.

В 10—15 % случаев врожденной ЦМВИ, протекающей субклинически в период новорожденности, позднее развиваются клинически значимые проявления заболевания — задержка психомоторного развития, нейросенсорная глухота, нарушения функции зрения.

Источником инфекции является человек, зараженный ЦМВ. После первичной инфекции выделение вируса из организма обычно продолжается несколько месяцев. При заражении в перинатальный период непрерывное выделение вируса продолжается 4—8 лет. Как у взрослых, так и у детей состояние латентной инфекции может прерываться периодическими рецидивами, во время которых вновь начинается выделение вируса.

У инфицированного человека вирус обнаруживается во внутренних органах, крови, ликворе, слюне, моче, влагалищном секрете, сперме, грудном молоке, слезной жидкости.



**Рис. 8.16.** Микроцефалия при врожденной ЦМВИ

Основными механизмами заражения ЦМВ являются контактный и воздушно-капельный. Контактный механизм реализуется естественными и искусственными путями.

Естественные пути передачи возбудителя являются доминирующими. Заражение восприимчивого человека происходит при непосредственном контакте с источником инфекции (при поцелуях, половым путем) или опосредованно — через контаминированную вирусом посуду, зубные щетки, игрушки. Из-за низкой концентрации вируса в выделениях и лабильности возбудителя для передачи инфекции необходим длительный и близкий контакт.

Заражение плода реализуется при трансплацентарной передаче от матери к плоду, которая возможна в течение всей беременности. Особую опасность для плода представляет первичная ЦМВИ у беременных. При интранатальном заражении первые клинические проявления заболевания новорожденного могут манифестировать после 20 сут. жизни (вплоть до 6 мес.).

ЦМВИ является первичной в том случае, если инфицирование вирусом цитомегалии и развитие инфекционного процесса происходит у ранее серонегативного пациента.

При вторичной инфекции (реактивации латентной ЦМВИ или реинфекции новым штаммом ЦМВ) репликация ЦМВ происходит в условиях «иммунологического пресса», интенсивность вирусной репликации и степень вирусемии при этом существенно сдерживаются за счет наличия видо- и группоспецифических антител, что определяет значительно меньший риск передачи инфекции плоду, а также более легкое течение ЦМВИ у плода и новорожденного (плод одновременно с ЦМВ получает от серопозитивной матери антитела к ЦМВ).



тивной матери и антитела, препятствующие репликации вируса и ограничивающие его распространение).

Тяжелые поражения ЦНС, обусловленные ранней вирусной диссеминацией, более часто возникают при инфицировании на ранних сроках беременности. Вероятной причиной является более высокая чувствительность нейронов, проходящих дифференцировку, к репликации ЦМВ на протяжении I триместра гестации в отличие от уже дифференцированных нейронов, более устойчивых к инфицированию ЦМВ на поздних сроках беременности.

### КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

В целом среди новорожденных с врожденной манифестной ЦМВИ наблюдается высокая частота недоношенности (более 30 %), задержка внутриутробного развития (ЗВУР) в 50 %, микроцефалия, желтуха и гепатоспленомегалия — в 60—67 %. Выявляются также петехии, повышение аминотрансфераз, гипербилирубинемия, тромбоцитопения, неврологические отклонения (летаргия, судороги). Указанные признаки не являются патогномичными!

*Врожденная ЦМВИ, манифестная форма.* Врожденная ЦМВИ, манифестная форма, является результатом трансплацентарного заражения плода, как правило, при первичной ЦМВИ у беременной во II — начале III триместра беременности. Наиболее тяжелым является «цитомегаловирусное заболевание с включениями», характеризующееся поражением костного мозга, печени, ЖКТ и нервной системы. Клинические симптомы: низкая масса при рождении, желтуха (гемолитическая и печеночная), гепатит, гепатоспленомегалия, геморрагический синдром (петехии, мелена и др.) как следствие тромбоцитопении и коагулопатии, пневмония, судороги, менингоэнцефалит, ВЖК, ПВЛ, интерстициальный нефрит, хориоретинит, кератоконъюнктивит.

В ликворе обнаруживается повышение белка и умеренный плеоцитоз, в моче — ЦМВ-клетки. При нейросонографии, КТ и МРТ мозга выявляют перивентрикулярные кальцификаты, венрикуломегалию, микроцефалию (рис. 8.17).

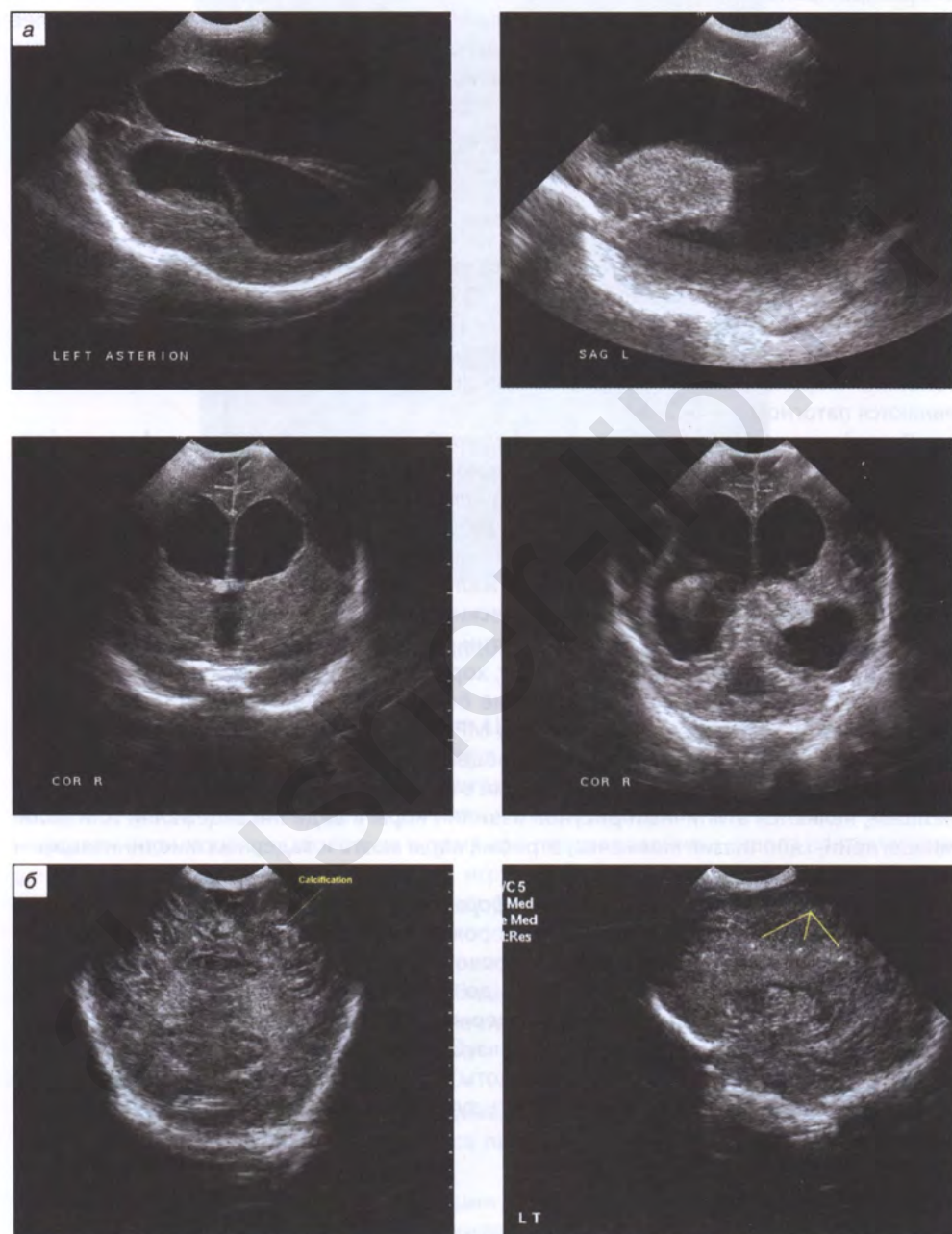
Наиболее частыми радиографическими отклонениями, формирующимися в дальнейшем, являются атипичный рисунок извилин коры в виде лисэнцефалии или полимикрогирии, гипоплазия мозжечка, атрофия коры мозга и задержка миелинизации.

Летальность составляет 10—20 %.

*Врожденная ЦМВИ, субклиническая форма.* В этом случае клинические и инструментальные признаки заболевания у новорожденного отсутствуют, диагноз инфекционного заболевания устанавливается на основании лабораторных исследований (см. ниже). У значительной части таких детей (до 15 %) в течение первых 3—6 мес. жизни постепенно начинают формироваться задержка психомоторного развития, нейросенсорная тугоухость, хориоретинит, дефекты зубов («поздние» проявления врожденной ЦМВИ). Снижение слуха (вплоть до глухоты) может прогрессировать в течение нескольких лет. Вирус также может поражать зубы, вызывая аномалии прикуса, желтый цвет эмали зубов.

### ОСЛОЖНЕНИЯ

Гидроцефалия (рис. 8.18, 8.19), микроцефалия, детский церебральный паралич, эпилепсия, атрофия зрительных нервов, задержка развития, хронические гепатиты и циррозы печени, поражения почек (кистозные дисплазии, нефротический синдром), пневмосклероз.



**Рис. 8.17.** УЗИ головного мозга новорожденного с врожденной ЦМВИ:

*а* — выраженные явления гидроцефалии (4 проекции); *б* — кальциноз (2 проекции)



**Рис. 8.18.** МРТ. III триместр. Гидроцефалия плода



**Рис. 8.19.** Гидроцефалия новорожденного

Акушеру-гинекологу принципиально важно понимать: к тяжелой врожденной ЦМВИ может привести не только острая инфекция у беременной, но и реактивация во время беременности ранее приобретенной, а также суперинфекция новым штаммом.

Оценка риска развития врожденной ЦМВИ у женщин, планирующих беременность, и тактика их ведения достаточно хорошо известны (рис. 8.20).

Определение серологического статуса женщины позволяет выделить группу «высокого риска»: серонегативных женщин, которые при заражении во время беременности (или незадолго до зачатия) имеют значительный риск передачи ЦМВ плоду. Эти женщины нуждаются в рекомендациях по предотвращению заражения, серологическом мониторинге, именно они в перспективе могут быть объектом вакцинации.

В настоящее время существует несколько рекомбинантных вакцин против ЦМВИ, проходящих (или закончивших) вторую фазу клинических исследований. Так, при введении серонегативным женщинам вакцины, созданной на основе рекомбинантного гликопротеина В с адъювантом MF59, частота заражения ЦМВ на протяжении периода наблюдения (42 мес.) была в два раза ниже, чем в группе женщин, получивших плацебо. Однако вакцин, рекомендуемых для широкого применения, пока нет.



Рис. 8.20. Объем и порядок обследования женщин, планирующих беременность, с целью оценки риска врожденной ЦМВИ

На уже инфицированных женщин в меньшей степени распространяются требования по предупреждению заражения. Этим пациентам также может быть рекомендован мониторинг с целью своевременного выявления рецидива ЦМВИ или первичного заражения другим штаммом вируса.

На этапе планирования беременности оценка риска врожденной ЦМВИ путем лабораторного обследования и учета его результатов целесообразна для всех без исключения женщин.

Данные анамнеза в этой ситуации принципиального значения не имеют (вакцинации нет, распространенность инфекции весьма высока, возможны обострения, не сопровождающиеся клиническими проявлениями, что снижает ценность ранее выполненных исследований). Учитывая доминирование естественных путей передачи ЦМВ, необходима одновременная оценка наличия (отсутствия) как системного иммунитета (определение антител в сыворотке крови), так и локального инфекционного процесса в родовых путях (мазки — микроскопия, ПЦР). Определение генетического материала вируса в крови, слюне, моче обусловлено необходимостью не пропустить репликацию вируса на «низких» уровнях, когда специфические IgM могут не выявляться.

Иммуноблот, позволяющий обнаруживать анти-IgM и анти-IgG к отдельным структурным и неструктурным белкам ЦМВ, имеет заявленную чувствительность и специфичность на уровне 100 %. Наличие антител к антигену pp65 (ранний белок), pp72 (предранний белок) является признаком активной репликации вируса. По мере развития инфекционного процесса появляются антитела к белку pp28. Метод является дорогим, редко используется в практическом здравоохранении.

ПЦР в качественном варианте выполнения более чувствительна, чем количественная, поэтому именно она используется как при первичном обследовании, так и для завершающего контроля эффективности терапии. В ходе терапии может использоваться количественная реакция (оценка динамики снижения вирусной нагрузки).

Общепринятых клинических рекомендаций по лечению приобретенной ЦМВИ (как острой, так и рецидивов) нет.

В практической деятельности при урогенитальной ЦМВИ без лабораторных признаков генерализованного процесса (ПЦР крови, мочи, слюны отрицательны) может быть назначен валацикловир 0,5 г 2 раза в сутки продолжительностью 14 сут в сочетании с местным применением препаратов ацикловира. Контроль эффективности терапии — отрицательная ПЦР в мазках со слизистой оболочки влагалища и цервикального канала (не менее трех образцов) через 2 нед. после окончания курса терапии.

Учитывая наличие полового пути передачи ЦМВ, при выявлении урогенитальной инфекции у женщины целесообразно обследование партнера (ПЦР мазков из уретры) и его лечение (при необходимости).

При наличии положительной ПЦР в образцах за пределами родовых путей, «не отрицательных» специфических IgM объем дообследования, формулировку диагноза, назначение терапии и контроль ее эффективности осуществляет инфекционист. При манифестных формах рекомендуется применение ганцикловира 5 мг/кг два раза в сутки или валганцикловира 900 мг два раза в сутки, длительность терапии — 21 день и более до исчезновения симптомов заболевания и снижения вирусемии до неопределяемого уровня (ПЦР).

Необходимо оберегать женщин, планирующих беременность (и беременных), от контактов с детьми, больными врожденной ЦМВИ, так как они выделяют вирус во внешнюю среду годами. В случае рождения женщиной ребенка с ЦМВИ следующую беременность следует рекомендовать не ранее чем через два года.

Оценка риска врожденной ЦМВИ у беременных на сегодняшний день регламентирована действующими руководящими документами (Приказ МЗ № 572н 2012 г., клинические рекомендации).

Объем первичного обследования — см. рис. 8.20.

Первичная ЦМВИ у беременной диагностируется на основании обнаружения сероконверсии (появление и нарастание специфических IgG) методами ИФА или ХЛИА при исследовании в динамике или обнаружении специфических IgM в сочетании с низкоavidными (менее 30 %) IgG. Результат ПЦР в данном случае имеет значение с точки зрения контроля эффективности терапии (если она назначена).

Реактивация латентной ЦМВИ или суперинфекция новым штаммом ЦМВ (суперинфекция нуждается в подтверждении выделением другого штамма вируса или полногеномным секвенированием) диагностируется в случае выявления двух и более положительных ПЦР или специфических IgM с коэффициентом позитивности при любых «положительных» IgG или 4-кратного нарастания величины специфических IgG с avidностью более 60 % независимо от наличия/отсутствия специфических IgM методами ИФА/ХЛИА при исследованиях в динамике с интервалом в 3—4 нед., выполненных в одной и той же лаборатории.

В связи с широким распространением инфекции и бессимптомным ее течением в настоящее время всем беременным, встающим на учет в женскую консультацию, рекомендуются скрининговые обследования на наличие ЦМВ-антител. У серонегативных женщин с симптомами первичной инфекции проводят повторные исследования через 3—4 нед. для подтверждения.

Следует отметить, что в зарубежных странах рутинный скрининг на наличие антител к антигенам ЦМВ у беременных не рекомендован вследствие неоднозначных данных о его медико-экономической целесообразности.

Если лабораторный скрининг/мониторинг беременных на ЦМВИ не является обязательным в регионе в соответствии с регламентирующим документом, такое обследование должно быть проведено по клинико-инструментальным показаниям.

#### КЛИНИЧЕСКИЕ ПОКАЗАНИЯ:

- возраст беременной младше 20 лет;
- беременные, перенесшие (особенно в первой половине беременности) ОРЗ-подобное заболевание с незначительными катаральными проявлениями, в сочетании с лимфаденопатией, гепатолиенальным синдромом;
- беременные, у которых в периферической крови выявлены атипичные мононуклеары;
- беременные, работающие в организованных детских коллективах (детский сад, школа), а также беременные, чьи дети посещают эти коллективы.

*Показания к обследованию, определяющиеся результатами инструментальных исследований (УЗ-признаки ЦМВИ плода):* ЗВУР; церебральная вендрикуломегалия; микроцефалия; внутрочерепные кальцификаты; асцит, гидроторакс; «неиммунная водянка» плода; мало- или многоводие; гиперэхогенность кишечника плода; кальцификаты в печени. Магнитно-резонансная томография плода более чувствительна, чем УЗИ, но может иметь ограничения по применению.

При наличии лабораторных и клинико-инструментальных признаков первичной (обострения латентной, суперинфекции) ЦМВИ рекомендуется исследование амниотической жидкости, полученной при амниоцентезе (выполняется не ранее 7 нед. от предполагаемого времени начала заболевания/обострения/суперинфекции и не ра-

нее 21-й недели гестации), методом ПЦР или вирусологическим методом (культивирование ЦМВ).

Кордоцентез не рекомендуется, так как не имеет диагностических преимуществ перед амниоцентезом для диагностики врожденной ЦМВИ.

При отсутствии возможности выполнения амниоцентеза рекомендуется проведение этиотропной терапии ЦМВИ. В этом случае, а также в случае отсутствия при первичном УЗ-исследовании плода признаков врожденной ЦМВИ выполняются повторные УЗ-исследования плода в режиме скрининга каждые 2—3 нед.

Выявление в ходе УЗ-мониторинга плода признаков прогрессирования врожденной ЦМВИ может являться показанием для искусственного прерывания беременности по медицинским показаниям. Решение об искусственном прерывании беременности в этом случае должно быть принято беременной женщиной после тщательного консультирования со специалистом акушером-гинекологом.

Вопросы этиотропной терапии ЦМВИ у беременных до сегодняшнего дня являются дискуссионными.

По мнению большинства авторов, для терапии острой (реактивации латентной, суперинфекции другим штаммом) ЦМВИ во время беременности (с целью профилактики вертикального заражения плода) наиболее безопасным считается назначение специфического антицитомегаловирусного иммуноглобулина для внутривенного введения: 1 мл/кг/сут внутривенно три введения с интервалом в 2 нед. Очевидные плюсы данного вида терапии: патогенетическая обоснованность, возможность применения на любых сроках гестации, отсутствие нежелательных воздействий на плод. Недостаток, по существу, только один — стоимость препарата на курс в ценах августа 2017 г. в Санкт-Петербурге при массе тела пациента 60 кг составляет от 216 тыс. руб.

Контролируемых исследований по оценке эффективности и безопасности ганцикловира и валганцикловира у беременных не проводилось. В случае высокой концентрации ДНК ЦМВ в крови беременной, высокой концентрации ДНК ЦМВ в амниотической жидкости, при отсутствии элиминации вируса из крови после проведенного курса специфического антицитомегаловирусного иммуноглобулина для внутривенного введения, после заключения врачебной комиссии и получения письменного информированного согласия со стороны женщины следует рассмотреть вопрос о назначении валганцикловира в дозе 900 мг/сут в течение 14 дней в III триместре беременности для профилактики внутриутробного заражения плода и развития врожденной ЦМВИ или снижения ее последствий.

С другой стороны, на основании результатов ограниченных исследований было показано, что при выявлении признаков острой/обострения латентной/суперинфекции новым штаммом ЦМВ у беременной возможно проведение этиотропной терапии (после 20 нед. гестации) с назначением валганцикловира по 500 мг 2 раза в сутки перорально в течение 10 сут (критерий эффективности — отрицательная ПЦР крови, слюны, мочи при исследовании через 4 нед. после окончания лечения).

Алгоритм ведения иммунокомпетентных беременных при ЦМВИ, выявленной в I триместре беременности, представлен на рис. 8.21.

Если острая (реактивация, суперинфекция) ЦМВИ документирована после 13 нед. гестации, ведение таких пациентов аналогично представленному на рисунке с учетом срока беременности при выявлении заболевания.

Аntenатальная терапия врожденной ЦМВИ не разработана.

Акушерам-гинекологам родильных домов (перинатальных центров) следует учитывать, что первичное обследование новорожденного с подозрением на врожденную ЦМВИ, как и при подозрении на любое ВИЗ (ВИ), должно быть выполнено в максимально ранние сроки жизни.

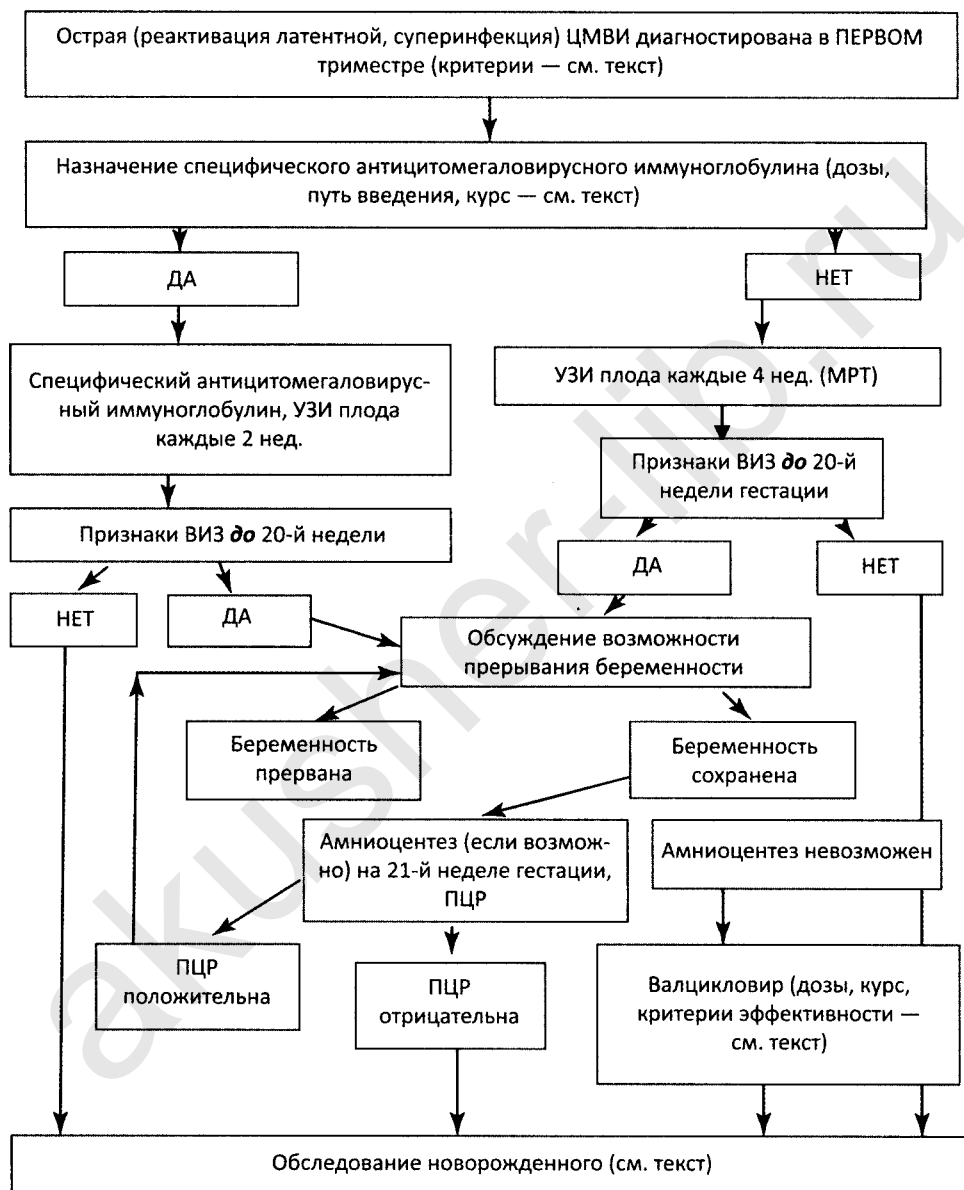


Рис. 8.21. Ориентировочный алгоритм ведения беременных с ЦМВИ, выявленной в I триместре беременности (при отсутствии иммунодефицита)



Показания к лабораторно-инструментальному обследованию для исключения/верификации врожденной ЦМВИ у новорожденных:

- наличие клинических признаков врожденной инфекции безотносительно к возможной этиологии; отрицательный аудиотест;
- документированная первичная ЦМВИ, реактивация латентной, суперинфекция новым штаммом ЦМВ у матери во время беременности независимо от наличия/отсутствия клинических проявлений заболевания у ребенка;
- признаки поражения последа ЦМВ при патоморфологическом исследовании, а также выявление антигенов ЦМВ в последе ИГХ- или ИЦХ-методами, генетического материала возбудителя методом ПЦР (если такие исследования проводились);
- признаки внутриутробной инфекции, выявленные антенатально.

Необходимый минимум первичных исследований для этиологической верификации заболевания при подозрении на врожденную ЦМВИ у новорожденных: исследование сыворотки крови (ликвора) новорожденного (и матери, субстрат — сыворотка крови) одновременно количественно на IgM и IgG к антигенам ЦМВ методом ИФА (или ХЛИА) с указанием пороговых значений чувствительности по данной тест-системе (для IgG — в МЕ/мл, для IgM — в усл. ед., в виде коэффициента позитивности или величин оптической плотности исследуемого образца и положительной контрольной сыворотки).

**Первый забор крови для серологических исследований у новорожденного должен быть сделан ДО введения иммуноглобулинов!**

Для этиологической верификации дополнительно может использоваться (при возможности выполнения) определение avidности IgG, ПЦР (кровь, лейкоконцентрат, моча, слюна, ликвор), ИЦХ с использованием моноклональных сывороток (кровь, ликвор).

Другие лабораторные и инструментальные исследования выполняются по клиническим показаниям.

При переводе новорожденного в отделение патологии новорожденных (детской больницы, перинатального центра и др.) результаты исследований, выполненных в родильном доме, вносятся в переводной эпикриз. Если результаты не получены до момента перевода ребенка, в эпикризе указывается, в какую лабораторию когда какие образцы были направлены и контактная информация лаборатории.

## ЛЕЧЕНИЕ

Лечение новорожденных с манифестной формой острой врожденной ЦМВИ должно быть начато в ЛПУ, где проведено родоразрешение, по общим принципам терапии ВИ (ВИЗ).

Ребенок должен быть переведен в отделение патологии новорожденных (детской многопрофильной больницы, регионального перинатального центра — в зависимости от принятой практики) в максимально возможные ранние сроки. Если состояние новорожденного не позволяет осуществить перевод в течение 24 ч, рекомендуется начать этиотропную «старт-терапию».

Старт терапии: препарат выбора — валганцикловир, внутрь 16 мг/кг 2 раза в сутки. При отсутствии валганцикловира или невозможности его введения — ганцикловир: 5—7,5 мг/кг массы тела в сутки путем двукратных внутривенных инфузий.

Оценка эффективности и коррекция терапии — динамика клинических проявлений в течение первых двух недель. При наличии клинического эффекта, способности ребенка усваивать валганцикловир (и при наличии последнего), отсутствии побочных реакций — терапия до 6 мес. (прекращение — клинико-лабораторная ремиссия, при

наличии количественного ПЦР-контроля — не более 1000 копий в крови, отрицательная ПЦР в ликворе). При отсутствии клинического эффекта — переход на ганцикловир (доза — см. выше). При отсутствии эффекта начальной дозы ганцикловира суточная доза может быть доведена до максимальной (7,5 мг/кг). Ввиду высокой токсичности ганцикловира переход на энтеральный прием валганцикловира должен быть осуществлен в максимально короткие сроки. Общая продолжительность введения ганцикловира не должна превышать 6 нед.

Одновременно: специфический антицитомегаловирусный иммуноглобулин для внутривенного введения (1 мл/кг или 2 мл/кг, в зависимости от формы выпуска препарата, капельно каждые 48 ч) — 10 введений.

Достижение отрицательных результатов ПЦР в крови, слюне, моче не является непосредственной целью терапии в остром периоде манифестной формы.

Объем и характер патогенетической терапии определяются ведущими синдромами. Развитие признаков внутренней гидроцефалии и стойкой внутричерепной гипертензии может стать показанием к хирургическому восстановлению ликвородинамики (шунтирование). При наличии острого хориоретинита назначается парабульбарное и системное введение глюкокортикоидов по назначению офтальмолога.

Интенсивная терапия осуществляется по общим правилам, принятым в реаниматологической практике.

В заключение следует подчеркнуть, что на сегодняшний день консенсус специалистов в области перинатальной ЦМВИ отсутствует. В связи с этим при наличии сомнений в трактовке результатов первичного обследования беременной на предмет оценки риска врожденного заболевания акушеру-гинекологу женской консультации, врачу общей практики рекомендуется выполнить требования ключевого профильного руководящего документа (Приказ МЗ № 572н от 2012 г.) и в дальнейшем реализовывать рекомендации, которые дадут специалисты применительно к каждому конкретному клиническому случаю.

## ЛИТЕРАТУРА

1. *Васильев В. В.* Реактивация латентной цитомегаловирусной инфекции как причина врожденного заболевания / В. В. Васильев, Е. А. Мурина, А. С. Кветная [и др.] // *Российский семейный врач.* — 2013. — Т. 17, № 1. — С. 36—39.
2. Врожденные инфекции: клинические аспекты постнатальной манифестации цитомегаловирусной инфекции (разбор клинического случая) // «Старые» и «новые» инфекции у детей: трудные случаи / Л. А. Алексеева [и др.]. — СПб. : Арбат, 2016. — С. 133—137.
3. Диагностика, лечение и профилактика врожденной цитомегаловирусной инфекции (Национальные клинические рекомендации) [Электронный ресурс]. — Режим доступа: [http://193.232.7.120/feml/clinical\\_ref/0001426234S/HTML/#](http://193.232.7.120/feml/clinical_ref/0001426234S/HTML/#)
4. *Иванова Р. А., Васильев В. В., Вихнина С. М.* [и др.]. Проблема врожденной цитомегаловирусной инфекции // *Журнал инфектологии.* — 2016. — Т. 8, № 2. — С. 26—31.
5. Цитомегаловирусная инфекция у взрослых (исключая больных ВИЧ-инфекцией) // Клинические рекомендации (утверждены решением Пленума правления Национального научного общества инфекционистов 30.10.2014) [Электронный ресурс]. — Режим доступа: [http://nnoi.ru/uploads/files/protokoly/CMV\\_adult.pdf](http://nnoi.ru/uploads/files/protokoly/CMV_adult.pdf).

6. *Baquero-Artigao F.* Actualización en infecciones herpéticas congénitas y neonatales: infección por citomegalovirus y herpes simple / F. Baquero-Artigao // *Rev Neurol.* — 2017 May 17. — Vol. 64(s03). — P. S29-S33.
7. *Bristow B. N.* Congenital Cytomegalovirus Mortality in the United States, 1990—2006 / B. N. Bristow, K. A. O'Keefe, S. C. Shafir [et al.] // *PLoS Negl. Trop. Dis.* 2011 April. — Vol. 5, [Electronic resource]. — URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3082510>
8. *Chiereghin A.* Clinical evaluation of the new Roche platform of serological and molecular cytomegalovirus-specific assays in the diagnosis and prognosis of congenital cytomegalovirus infection / A. Chiereghin, C. Pavia, L. Gabrielli [et al.] // *J. Virol. Methods.* — 2017 Aug 8. — Vol. 248. — P. 250—254.
9. *Coll O.* Guidelines on CMV congenital infection / O. Coll, G. Benoist, Ville Y. [et al.]; WAPM Perinatal Infections Working Group // *J. Perinat. Med.* — 2009. — Vol. 37, № 5. — P. 433—445.
10. *Enders G.* Intrauterine transmission and clinical outcome of 248 pregnancies with primary cytomegalovirus infection in relation to gestational age / G. Enders, A. Diaminger, U. Bader [et al.] // *J. Clin. Virol.* — 2011. — Vol. 52, № 3. — P. 244—246.
11. *Manicklal S.* The „Silent“ Global Burden of Congenital Cytomegalovirus / S. Manicklal, V. C. Emery, T. Lazzarotto [et al.] // *Clin. Microbiol. Rev.* — 2013 Jan. — Vol. 26, № 1. — P. 86—102.
12. *Rycel M.* Evaluation of the association between maternal HCMV viremia and the course of pregnancy and neonatal outcome / M. Rycel, Z. Gaj, J. Wilczyński [et al.] // *Ginekol. Pol.* — 2013. — Vol. 84, № 12. — P. 1005—1011.
13. *Simonazzi G.* Perinatal Outcomes of Non-Primary Maternal Cytomegalovirus Infection: A 15-Year Experience / G. Simonazzi, A. Curti, F. Cervi [et al.] // *Fetal. Diagn. Ther.* — 2017 Jul 12. doi: 10.1159/000477168. [Epub ahead of print].
14. *Townsend C. L.* Long-term outcomes of congenital cytomegalovirus infection in Sweden and the United Kingdom / C. L. Townsend, M. Forsgren, K. Ahlfors [et al.] // *Clin. Infect. Dis.* — 2013. — Vol. 56, № 9. — P. 1232—1239.
15. *Yinon Y.* Screening, diagnosis, and management of cytomegalovirus infection in pregnancy / Y. Yinon, D. Farine, M. H. Yudin // *Obstet. Gynecol. Surv.* — 2010. — Vol. 65. — № 11. — P. 736—743.
16. *Yinon Y.* Cytomegalovirus infection in pregnancy / Y. Yinon, D. Farine, M. H. Yudin [et al.] // *J. Obstet. Gynaecol. Can.* — 2010. — Vol. 32, № 4. — P. 348—354.
17. *Walker S. P.* Cytomegalovirus in pregnancy: to screen or not to screen / S. P. Walker, R. Palma-Dias, E. M. Wood [et al.] // *BMC Pregnancy Childbirth.* — 2013. — Vol. 13, № 96. — P. 129—134.
18. *Zalel Y.* Secondary cytomegalovirus infection can cause severe fetal sequelae despite maternal preconceptional immunity / Y. Zalel, Y. Gilboa, M. Berkenshtat [et al.] // *Ultrasound. Obstet. Gynecol.* — 2008. — Vol. 31, № 4. — P. 417—420.

## **H – herpes simplex virus (инфекционные заболевания плода и новорожденного, вызванные вирусами простого герпеса человека 1-го и 2-го типов)**

8.4

Инфекция, вызванная вирусами простого герпеса (ВПГ-инфекция), обусловленная вирусами простого герпеса 1-го и 2-го типов, относящихся к подсемейству *Alphaherpesviridae* семейства *Herpesviridae*, — тотально (субтотально) распространенное заболевание с преимущественным латентным течением или поражениями кожного покрова и слизистых оболочек.

Врожденная инфекция, вызванная вирусами простого герпеса, — тяжелое инфекционное заболевание плода (новорожденного), развивающееся вследствие интранатальной контактной (реже — антенатальной трансплацентарной) передачи возбудителя. Возбудителем врожденной ВПГ-инфекции (синоним — неонатальный герпес) является чаще *herpes simplex virus* 2-го типа (ВПГ-2), реже *herpes simplex virus* 1-го типа (ВПГ-1).

ВПГ-инфекция — широко распространенное заболевание. В популяции антитела класса IgG к вирусам простого герпеса определяются у 90—97 % взрослого населения. До 95 % женщин репродуктивного возраста инфицированы ВПГ-1, 15—25 % — ВПГ-2.

Герпесвирусная инфекция у новорожденных в 80 % случаев вызывается ВПГ-2, который распространяется во взрослой популяции в основном половым путем (заражение чаще всего происходит в возрасте 20—30 лет).

Частота врожденной ВПГ-инфекции оценивается в Англии как один случай на 40 тыс. родов, ее тяжелых форм — один случай на 200 тыс. живорожденных. В США частота развития неонатального герпеса на протяжении последних 15 лет колебалась от одного случая на 2500 до одного случая на 10 тыс. живорожденных. Риск передачи инфекции при первичном заражении матери во время беременности составляет до 50 %, при рецидиве — около 4 %.

Герпетические энцефалиты (ГЭ), составляющие более 20 % всех острых энцефалитов у детей, встречаются во всех возрастных группах начиная с периода новорожденности.

Геном ВПГ представлен двуспиральной ДНК и упакован в капсид с кубическим типом симметрии в форме икосаэдра (двадцатигранника). Снаружи вирус покрыт белково-липидным суперкапсидом — тегументом, формирующимся из клеточной оболочки при выходе вириона из клетки. В составе вирионов обнаружено более 30 белков (гликопротеинов), 7 из которых находятся на поверхности и вызывают образование вируснейтрализующих антител.

Геномы ВПГ-1 и ВПГ-2 на 50 % являются гомологичными. ВПГ-1 в подавляющем большинстве случаев поражает кожу лица, туловища, конечностей, слизистую полости рта, глаз, носа и т. д., а ВПГ-2 — половые органы, вызывает генерализованное заболевание новорожденных.

Источником ВПГ являются люди с манифестной или латентно протекающими формами инфекционного процесса, локализующегося на коже или слизистой. ВПГ-1 передается в основном контактным и воздушно-капельным, а ВПГ-2 — половым путем. Также возможны парентеральный и трансплацентарный пути инфицирования.

Инфицирование ВПГ-1 чаще происходит в первые три года жизни ребенка, 70 % детей этого возраста имеют антитела к вирусу. Заражение ВПГ-2 происходит в основном в период половой зрелости, после того как человек начнет жить половой жизнью.

Термин «врожденная герпетическая инфекция» подразумевает вертикальное гематогенное диссеминирование от матери к плоду. Определены критерии врожденной трансплацентарной ВПГ-инфекции:

- герпетическая инфекция и измененный органогенез воспалительной этиологии, которые предшествуют разрыву плодных оболочек;
- документированная герпетическая инфекция, существующая в момент рождения и в течение 24 ч после излития околоплодных вод;
- свидетельства герпетического плацентита (рис. 8.22), индукция которого предшествует разрыву плодного пузыря.

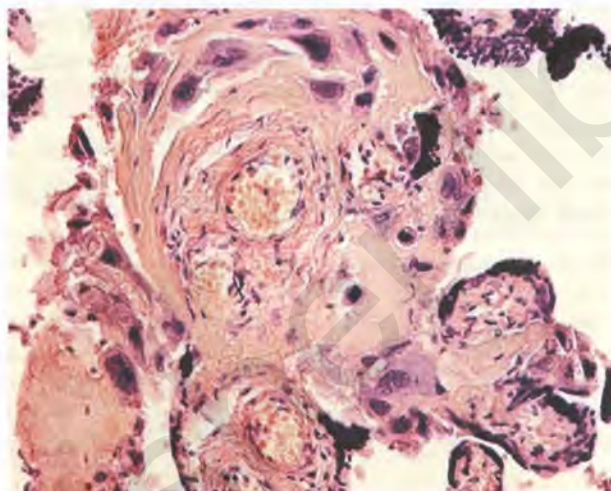


Рис. 8.22. Герпетический плацентит (гиперхроматоз ядер)

У большинства заразившихся взрослых симптомы отсутствуют, при клинической манифестации появляются герпетические везикулы в области половых органов и промежности. С момента появления первых пузырьков в течение 12 дней может быть выявлен вирус. В последующем вирус переходит в латентное состояние в пояснично-крестцовых сенсорных ганглиях и периодически реактивируется. После исчезновения герпетических высыпаний выделение вируса продолжается 7—10 дней, однако если частота рецидивов у женщин достигает 9—10 раз в год, возможно более длительное выделение вируса. Выделение вируса начинается за 3—4 дня до появления высыпаний.

При первичном заражении беременная может выделять вирус в течение 8—100 дней. Клинические проявления при этом, как правило, отсутствуют, хотя иногда на фоне присущей беременности иммуносупрессии могут возникать тяжелые эпизоды первичного генитального герпеса. Однако в 90 % случаев неонатального герпеса у матери на момент родов отсутствуют симптомы генитального герпеса.

При развитии врожденной ВПГ-инфекции передача вирусов осуществляется в антенатальном и интранатальном периоде. В 75—85 % инфицирование плода происходит непосредственно перед родами после разрыва околоплодных оболочек или во время родов при

прохождении через инфицированные родовые пути. Входными воротами являются кожные покровы, глаза и слизистые оболочки ротоглотки и дыхательных путей.

На долю трансплацентарного инфицирования приходится 5—8 % случаев неонатального герпеса.

Передаче вируса способствуют различные соматические и инфекционные заболевания беременной и другие факторы, благоприятствующие развитию фетоплацентарной недостаточности и снижению барьерной функции плаценты.

В связи с нарастающей на фоне гестационного процесса иммуносупрессией увеличивается частота рецидивов. К моменту родов у 3—5 % серопозитивных матерей диагностируют рецидивы генитального герпеса, а бессимптомное вирусоносительство может достигать 20 % при исследовании методом ПЦР. Общая частота выявления «лабораторных» признаков острой/реактивации ВПГ-инфекции у беременных (обнаружение специфических IgM, значимый рост IgG, положительная ПЦР) достигает 25 %.

Риск вертикальной трансмиссии вируса к моменту родов составляет:

- при первичной инфекции с клиническими проявлениями — 50 %;
- при первичной инфекции с бессимптомным течением — 40 %;
- при рецидиве генитального герпеса с клиническими проявлениями — 3 %, при рецидивирующей бессимптомной инфекции — 0,05 %.

Передача инфекции интранатально происходит как при наличии активной генитальной герпетической инфекции в области шейки матки и вульвы (рис. 8.23), так и при бессимптомном выделении вируса у роженицы.



Рис. 8.23. Генитальный герпес. Ранний послеродовый период (эпизиоррафия)

В 85—90 % случаев неонатального герпеса новорожденный инфицируется во время родов.

**КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА.** Большинство случаев первичного инфицирования вирусами простого герпеса по окончании периода новорожденности протекает бессимптомно.

Клинические формы неонатального герпеса:

- врожденный герпес;
- диссеминированная форма (генерализованная врожденная ВПГ-инфекция);
- церебральная (герпетический энцефалит);
- локализованная врожденная ВПГ-инфекция с поражением кожи, слизистых полости рта, глаз.

Врожденный герпес (антенатальное трансплацентарное инфицирование) — мертворожденность, недонашивание, ЗРП, поражение ЦНС (микроцефалия, гидроцефалия, кальцификаты в мозге), кожные рубцы, микрофтальмия, гепатоспленомегалия, может быть гипоплазия конечностей (кортикальная карликовость). Тромбоцитопения, ранний неонатальный «бактериальный» сепсис. Герпетические высыпания на коже редко. Врожденный герпес встречается в соотношении 1 : 200 000—400 000 случаев родов.

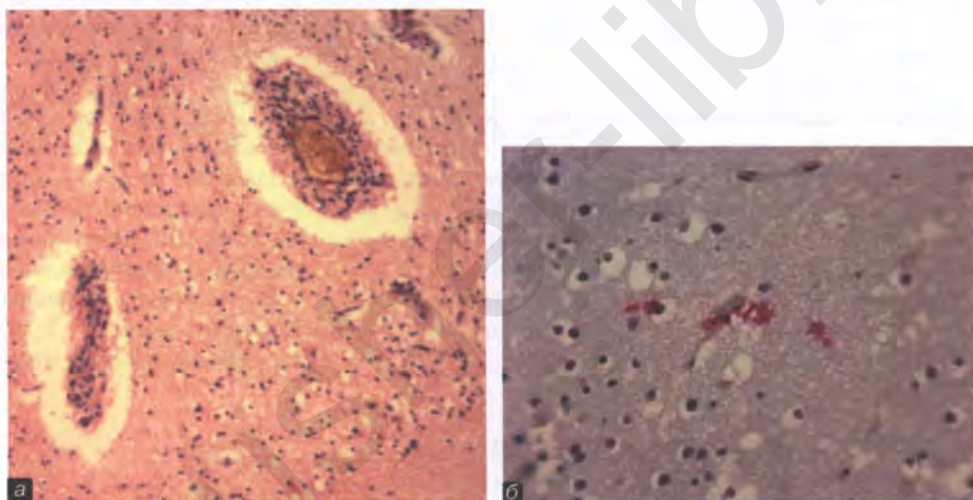
Диссеминированный неонатальный герпес (интранатальное инфицирование) протекает с вовлечением в инфекционный процесс многих органов, таких как головной мозг, печень, легкие. Клиника может напоминать бактериальный сепсис с обязательным развитием ДВС-синдрома. Начало симптомов, как правило, на 4—5-й день жизни, максимальное проявление на 9—11-й день: повышенная возбудимость, высокочастотный крик, судороги, сменяющиеся на признаки угнетения ЦНС (проявление энцефалита), желтуха (следствие тяжелого гепатита), диффузная интерстициальная пневмония, миокардит с нарушением ритма и сердечная недостаточность. Типичными симптомами являются герпетические везикулярные высыпания на коже (рис. 8.24), афтозный стоматит, кератоконъюнктивит, но у 20—30 % больных они могут и отсутствовать.



Рис. 8.24. Герпетические высыпания на коже

При диссеминированной ВПГ-инфекции летальность снижается с более чем 90 % без лечения почти до 40 % на фоне этиотропной терапии, однако выжившие дети имеют различные тяжелые осложнения. Эта форма составляет 25—50 % всех случаев неонатального герпеса.

Церебральная форма интранатально приобретенного неонатального герпеса (локальная форма с поражением ЦНС — герпетический энцефалит) (рис. 8.25) может клинически четко проявиться лишь на 2—4-й неделях жизни ребенка типичными признаками энцефалита — лихорадкой, различной выраженности симптомами угнетения ЦНС (летаргия, ступор, кома) или гипервозбудимости (судороги, высокочастотный крик и др.). Гипертермия характерна для доношенных новорожденных, у недоношенных ГЭ чаще развивается на фоне нормальной температуры либо сопровождается гипотермией. Судороги развиваются у 60—80 % новорожденных, чаще генерализованные. Формируется эпилепсия с полиморфизмом припадков в виде генерализованных или локальных миоклоний мускулатуры лица и конечностей, адверсивных приступов, атонических абсансов с резистентностью к противосудорожной терапии.



**Рис. 8.25.** Герпетический энцефалит:

*а* — продуктивный васкулит у ребенка с внутриутробным герпетическим энцефалитом, протекавшим под маской «органического поражения головного мозга»;

*б* — антиген вируса герпеса при иммуногистохимическом исследовании в аналогичном наблюдении

Церебральная форма составляет 30—35 % всех случаев неонатального герпеса. Терапия ацикловиром снижает летальность при герпетическом энцефалите с 75 до 20 %. У выживших детей велик риск развития тяжелых дальнейших нарушений со стороны ЦНС. Наиболее часто выявляются спастические геми- и тетрапарезы (более 80 %). Более чем у половины детей формируется эпилепсия, характерными являются полиморфные резистентные приступы. В отдаленные сроки у большинства детей выявляется разной степени неврологический дефицит и задержка в психическом и интеллектуальном развитии.

Общим проявлением генерализованной врожденной ВПГ-инфекции и изолированного ГЭ служит облигатное поражение ЦНС в виде энцефалита (рис. 8.26—8.29).



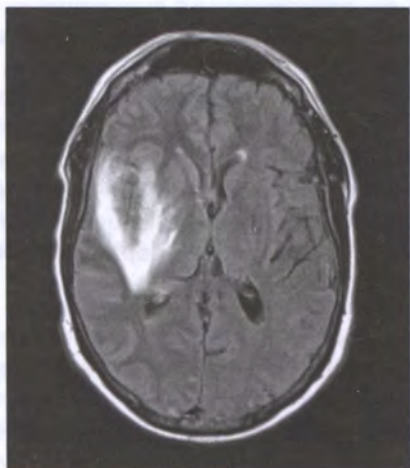


Рис. 8.26. МРТ. Врожденный ВПГ-энцефалит

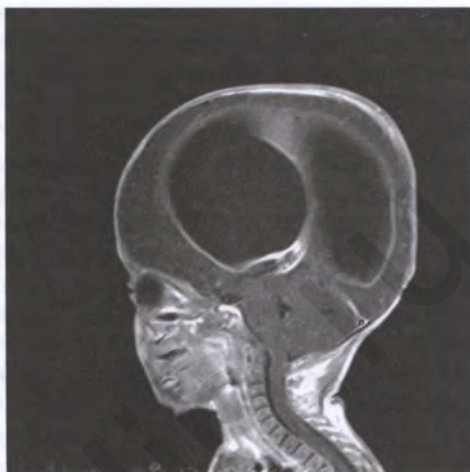


Рис. 8.27. МРТ. Вентрикулит. Врожденная ВПГ-инфекция



Рис. 8.28. Антенатальное МРТ. Внутрижелудочковое кровоизлияние и дилатация желудочков на 34-й неделе беременности, обусловленные ВПГ-инфекцией

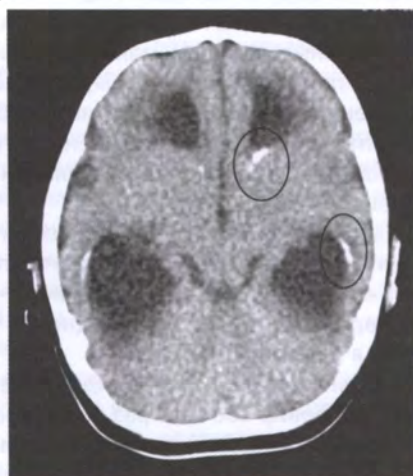


Рис. 8.29. КТ. Субэпендимальная перивентрикулярная кальцификация

Локализованная врожденная ВПГ-инфекция с поражением кожи и слизистых встречается у 20—40 % больных неонатальным герпесом при интранатальном инфицировании и характеризуется наряду с типичными везикулярными высыпаниями на коже поражениями слизистой полости рта (афтозный стоматит, глаз (конъюнктивит, кератит, хориоретинит).

## ОСЛОЖНЕНИЯ

Осложнениями герпетической инфекции глаз является язва роговицы, атрофия зрительного нерва, слепота. При отсутствии этиотропной терапии у 50—70 % новорожденных локализованная форма может привести к генерализации процесса или поражению ЦНС, поэтому неонатальные герпетические везикулярные поражения кожи являются абсолютным показанием для этиотропной терапии.

Локализованная форма характеризуется частым рецидивирующим течением на 1-м году жизни.

Специфическая профилактика ВПГ-инфекции до настоящего времени не разработана.

С точки зрения оценки риска врожденной ВПГ-инфекции следует понимать, что ее алгоритм во многом соответствует таковому при ЦМВИ. Существенное отличие в том, что как у женщины, планирующей беременность, так и у беременных необходимо выяснить, бывают ли у них эпизоды ВПГ-инфекции, и если да, насколько часто, насколько распространены высыпания, какие способы лечения используются. Другая особенность — в качестве объекта исследования не используют мочу и слюну, но при наличии высыпаний выполняется ПЦР мазков-отпечатков.

Клиническим маркером ВПГ-инфекции являются типичные высыпания на слизистых оболочках и коже беременной, этиология которых подтверждается обнаружением генома вируса методом ПЦР, либо антигенов вируса ИЦХ, либо в реакции иммунофлюоресценции в мазках-отпечатках.

Единичные эпизоды манифестации ВПГ-инфекции значимо не влияют на оценку риска при планировании беременности. Более сложная проблема — ситуации ее часто рецидивирующего течения (6 и более рецидивов в год) при локализации в родовых путях. Терапия с применением противовирусных препаратов показана при наличии типичных высыпаний и выявлении генетического материала вируса (ПЦР), его антигенов (ИЦХ).

В лечении первичного клинического эпизода генитального герпеса могут применяться: ацикловир 200 мг 5 раз в сутки перорально в течение 7—10 дней или по 400 мг 3 раза в сутки перорально в течение 7—10 дней, или валацикловир 500 мг 2 раза в сутки перорально в течение 7—10 дней, а также фамцикловир 250 мг 3 раза в сутки перорально в течение 7—10 дней.

В терапии единичных рецидивов генитального герпеса применяются те же препараты: ацикловир 200 мг 5 раз в сутки перорально в течение 5 дней, или 400 мг 3 раза в сутки перорально в течение 5 дней, или по 800 мг 3 раза в сутки перорально в течение 2 дней; альтернативно — валацикловир 500 мг 2 раза в сутки перорально в течение 5 дней (1,0 г 2 раза в сутки перорально в течение 1 дня) или фамцикловир 125 мг 2 раза в сутки перорально в течение 5 дней (фамцикловир, таблетки, 1,0 г 2 раза в сутки перорально в течение 1 дня).

Для женщин, планирующих беременность, в случаях часто рецидивирующего течения урогенитального герпеса рекомендуется супрессивная терапия: валацикловир 500 мг 1 раз в сутки перорально, или фамцикловир 250 мг 2 раза в сутки перорально, или ацикловир 400 мг 2 раза в сутки перорально, длительность которой определяет

ся индивидуально. При достижении стойкого улучшения супрессивная терапия может быть прекращена. Эффективность супрессивной терапии оценивают как минимум по двум рецидивам. В случае ухудшения течения заболевания в дальнейшем может быть принято решение о продолжении супрессивной терапии.

Лабораторным маркером системной первичной ВПГ-инфекции у беременной является обнаружение в сыворотке крови специфических антител класса IgM в количестве два и более раз превышающем порог чувствительности метода в двух исследованиях, выполненных с интервалом 14 дней в одной и той же лаборатории одним и тем же методом (иммуноферментный анализ, иммунохемилюминесцентный анализ, далее — ИФА, ХЛИА соответственно), при условии выявления во втором исследовании специфических IgG, превышающих порог чувствительности метода с авидностью ниже 40 %.

Лабораторным маркером системной реактивации латентной ВПГ-инфекции у беременной является хотя бы однократное обнаружение в сыворотке крови специфических антител класса IgM в количестве, в два и более раз превышающем порог чувствительности метода (ИФА, ХЛИА), либо нарастание величины специфических IgG с высокой авидностью (более 50 %) в 4 и более раз в течение 4 нед.

## ДИАГНОСТИКА

Аntenатальная диагностика врожденной ВПГ-инфекции базируется на выявлении первичной или реактивации латентной ВПГ-инфекции у беременной.

Инструментальные (ультразвуковые) признаки врожденной ВПГ-инфекции неспецифичны (энцефалит, пороки развития).

Инвазивные методы исследований (биопсия ворсин хориона, амниоцентез, кордоцентез) не рекомендуются, так как являются фактором риска развития врожденной ВПГ-инфекции.

В случае отсутствия при первичном УЗ-исследовании плода признаков врожденной ВПГ-инфекции выполняются повторные УЗ-исследования плода в режиме скрининга каждые 2—3 нед.

Выявление в ходе УЗ-мониторинга плода признаков прогрессирования врожденной ВПГ-инфекции может являться поводом для искусственного прерывания беременности по медицинским показаниям. Решение об искусственном прерывании беременности в этом случае должно быть принято беременной женщиной после тщательного консультирования со специалистом акушером-гинекологом.

Ввиду широкой распространенности латентной ВПГ-инфекции среди лиц репродуктивного возраста тотальный лабораторный скрининг на наличие и спектр антител в сыворотке крови беременных не рекомендуется.

ПЦР-диагностика на наличие ВПГ в цервикальном канале должна проводиться накануне родов в 36—37 нед. для решения вопроса о назначении противовирусной терапии и выборе метода родоразрешения, а также для подтверждения диагноза ВПГ-инфекции при первичном проявлении генитального герпеса. Беременные с генитальной ВПГ-инфекцией (первичной или вторичной) с 37-й недели беременности должны пройти курс лечения ацикловиром — 200 мг 4 раза в сутки в течение 2—3 нед. перед родами. Рекомендуемые дозы ацикловира обеспечивают безопасность плода.

Системное применение ацикловира на любом сроке гестации показано только при генерализованных формах ВПГ-инфекции у беременной.

Кроме применения ацикловира, в родах всем роженицам с генитальным герпесом ограничивают число влагалищных обследований и запрещают использование любых

акушерских инвазивных процедур (амниотомия, наложение электродов на головку плода и др.).

**ПОКАЗАНИЯ** к операции кесарева сечения:

- первичное инфицирование в последний месяц беременности;
- наличие высыпаний генитального герпеса накануне родов и в родах, а с момента излития околоплодных вод прошло не более 4—6 ч;
- выделение ВПГ из цервикального канала накануне родов;
- тяжелое течение рецидивирующей герпетической инфекции с наличием резистентности к препаратам ацикловира. За 10—14 дней до проведения кесарева сечения назначается ацикловир в супрессивной дозе, так как даже оперативные роды полностью не предотвращают возможность интранатального заражения плода ВПГ.

Если при всех вышеперечисленных условиях все же производится влагалищное родоразрешение, новорожденному сразу после рождения назначается профилактическое лечение ацикловиром в дозе 60 мг/кг в сутки на три введения в течение 10 дней.

В случае преждевременных родов возможны:

- выжидательная тактика на фоне терапии беременной ацикловиром, а также введение бетаметазона для индукции созревания легких плода;
- быстрое родоразрешение кесаревым сечением с введением недоношенному новорожденному сурфактанта и ацикловира 40 мг/кг/сут на три введения в течение 10 дней.

**ПОКАЗАНИЯ** к обследованию для исключения/верификации врожденной ВПГ-инфекции у детей первого года жизни:

- наличие у новорожденного клинических признаков врожденной инфекции безотносительно к возможной этиологии;
- документированная первичная ВПГ-инфекция, реактивация латентной инфекции у матери во время беременности независимо от наличия/отсутствия клинических проявлений заболевания у ребенка;
- признаки поражения последа ВПГ при патоморфологическом исследовании, а также выявление антигенов ВПГ в последе методами ИГ(Ц)Х, генетического материала возбудителя методом ПЦР (если такие исследования проводились);
- признаки инфекции плода, выявленные антенатально.

Базовые исследования (общий анализ крови, мочи, биохимические исследования крови, нейровизуализация, люмбальная пункция, исследования ликвора и др.) выполняются по общим показаниям.

Необходимый минимум первичных исследований для этиологической верификации заболевания при подозрении на врожденную ВПГ-инфекцию у новорожденных:

- исследование сыворотки крови (ликвора) новорожденного (и матери, субстрат — сыворотка крови) одновременно количественно на IgM и IgG к ВПГ методом ИФА (или ХЛИА) с указанием пороговых значений чувствительности по данной тест-системе (для IgG — в МЕ/мл, для IgM — в условных единицах, в виде коэффициента позитивности или величин оптической плотности исследуемого образца и положительной контрольной сыворотки);
- исследование мазков-отпечатков с высыпаний на слизистых, коже, крови (лейкоконцентрата), ликвора на наличие генетического материала ВПГ методом ПЦР;

- исследование тех же биосубстратов на наличие антигенов ВПГ методами ИЦХ, ИГХ с использованием моноклональных сывороток, в реакции иммунофлюоресценции.

Другие лабораторные и инструментальные исследования выполняются по клиническим показаниям.

Базовые исследования и первичное обследование для установления этиологии врожденной инфекции выполняются в максимально ранние сроки жизни (в родильном доме). При переводе новорожденного в отделение патологии новорожденных (детской больницы, перинатального центра и др.) результаты исследований, выполненных в родильном доме, вносятся в переводной эпикриз с обязательным указанием даты забора биологических образцов, порогов чувствительности тест-систем и контактной информации лабораторий, проводивших исследование.

Если первичное обследование в родильном доме не выполнено, оно должно быть проведено в отделении патологии новорожденных в течение первых суток после поступления больного. При этом следует учитывать, что повторные лабораторные исследования целесообразно выполнять в той же лаборатории, где были выполнены первичные.

Если в родильном доме по результатам наблюдения матери во время беременности документирована первичная ВПГ-инфекция (обострение латентной) или такую возможность нельзя было исключить, но клинических проявлений врожденной ВПГ-инфекции у новорожденного в период пребывания в родильном доме не выявлено, мать и ребенок выписываются под наблюдение педиатра и инфекциониста поликлиники. В выписном эпикризе максимально подробно приводятся результаты проведенных исследований (или даты забора биологических образцов с указанием — «в работе») с указанием порогов чувствительности серологических реакций и контактная информация лабораторий, выполнявших исследования.

Если в этих ситуациях окончательный диагноз не сформулирован в родильном доме (исследования не проводились или их результаты не были получены), в рекомендациях по выписке указывается необходимость обследования новорожденного и реализации динамического наблюдения в амбулаторных условиях для исключения/подтверждения врожденной ВПГ-инфекции.

Диагноз «врожденная ВПГ-инфекция» устанавливается новорожденному при наличии клинических проявлений заболевания и этиологической верификации одним из следующих способов:

- выявление положительной ПЦР в мазках-отпечатках с элементами сыпи, в крови (лейкоконцентрате), ликворе или выявление антигенов ВПГ методом ИЦХ в мазках-отпечатках, в заведомо стерильных субстратах (кровь, ликвор) в первые две недели жизни;
- обнаружение специфических IgM в количестве, в два и более раз превышающем порог чувствительности реакции (выявленных дважды с интервалом между исследованиями 5—7 сут методами ИФА или ХЛИА);
- идентификация ВПГ вирусологическим методом в заведомо стерильных образцах в первые две недели жизни;
- отсутствие снижения величины специфических IgG в сыворотке крови ребенка при их определении в возрасте 6 нед. (в сравнении с исходным уровнем величина снижается менее чем на 40 %);
- сероконверсия (появление и нарастание специфических IgM или IgG) при условии выполнения исследования в одной и той же лаборатории одним и тем же методом.

## ЛЕЧЕНИЕ

Методов антенатальной терапии врожденной ВПГ-инфекции на сегодняшний день не разработано. Новорожденный является источником инфекции для медицинского и обслуживающего персонала, в связи с чем целесообразна госпитализация в инфекционное отделение с проведением текущей и заключительной дезинфекции. Ребенок должен быть переведен в отделение патологии новорожденных (детской многопрофильной больницы, регионального перинатального центра — в зависимости от принятой в регионе практики) в максимально возможные ранние сроки.

Лечение новорожденных с врожденной ВПГ-инфекцией проводится в стационарных условиях и должно быть начато сразу же после постановки предварительного диагноза (включая назначение этиотропной терапии), не дожидаясь результатов этиологической верификации заболевания.

Рекомендации по организации питания и режиму определяются наличием и степенью выраженности нарушений жизни со стороны органов и систем.

**Этиотропная терапия.** Принципиально важным является незамедлительное начало терапии в случае любого подозрения на ВПГ-инфекцию, что значительно улучшает прогноз. Подозревать герпетическую инфекцию следует не только у новорожденных с пузырьковыми высыпаниями на коже и слизистых, но и у всех детей с сепсис-синдромом при отрицательных результатах бактериологического исследования, с судорогами неясного генеза, лихорадкой, тяжелыми печеночными дисфункциями, аномалиями ликвора (особенно при одновременном наличии судорог) и УЗИ-признаками инфекционного поражения мозга.

Этиотропная терапия должна быть начата немедленно без лабораторной верификации диагноза при условии наличия у новорожденного клинических проявлений врожденной ВПГ-инфекции. В остальных случаях этиотропная терапия не рекомендуется до этиологической верификации заболевания.

При герпетической инфекции у новорожденных показана этиотропная терапия, как системная (ацикловир или видарабин), так и местная при поражении глаз. Этиотропную терапию следует назначать, даже если у ребенка имеются лишь пузырьковые высыпания на коже или герпетический стоматит, так как у большей части этих детей (более 30 %) в дальнейшем развиваются неврологические осложнения, обусловленные перенесенным бессимптомным или малосимптомным энцефалитом.

В качестве препарата выбора этиотропной терапии применяют ацикловир, который ингибирует ДНК-полимеразу вирусов герпеса 1-го и 2-го типов.

Новорожденным при любой доказанной форме герпеса оптимально вводить препарат внутривенно медленно в течение часа (предупреждение образования кристаллических преципитатов в почечных канальцах): доношенным в дозе 60 мг/кг/сут, разделенной на три равных введения через каждые 8 ч; недоношенным с массой тела менее 1500 г 40 мг/кг/сут на 2 введения с интервалом 12 ч. Препарат вводится в физиологическом растворе. Длительность лечения составляет 14 сут при локализованной ВПГ-инфекции, 21 и более суток — при остальных клинических формах.

При ухудшении состояния или нарастании симптоматики поражения ЦНС показано повторное введение препарата в том же режиме еще в течение 7—10 сут. Препарат вводят под контролем клиренса креатинина, содержания мочевины и трансаминаз крови.

Решение о прекращении этиотропной терапии или ее пролонгировании принимается по результатам клинико-лабораторной и инструментальной оценки динамики заболевания. Показаниями для завершения лечения ацикловиром являются отрицательные результаты ПЦР (кровь, ликвор) и стабилизация состояния ребенка.

После окончания курса внутривенной терапии ацикловиром у детей с герпетическим энцефалитом необходим месячный курс — внутрь 75 мг/кг 2 раза в сутки.

Побочные эффекты ацикловира у новорожденных детей не описаны.

Несмотря на адекватную терапию, рецидивы экзантемы в течение первого года жизни встречаются очень часто. При этом известно лишь о течении внешне проявляющихся локальных ВПГ-инфекциях, летальность при которых невелика, но относительно отдаленный прогноз сомнителен, так как у многих из этих детей, особенно при частых рецидивах, в возрасте от 6 мес. возникает задержка психомоторного развития.

Существуют рекомендации о необходимости профилактической терапии ацикловиром до 6 мес. в дозе 300 мг/м<sup>2</sup> поверхности тела (примерно 10 мг/кг) на прием 2—3 раза внутрь. При рецидивах врожденной локализованной ВПГ-инфекции у ребенка первого года жизни этиотропная терапия может проводиться ацикловиром амбулаторно под наблюдением педиатра, инфекциониста поликлиники, перинатального центра или других учреждений, осуществляющих в соответствии с локальными руководящими документами полноценное обследование и лечение детей, больных врожденными инфекциями.

Препаратом резерва является видарабин, который может вводиться при генерализованных формах инфекции (менее эффективен по сравнению с ацикловиром). Доза препарата составляет 30 мг/кг/сут за 12 ч в течение 10—14 дней.

При герпетическом поражении глаз местно используют глазные капли — 1 % раствор йододиоксиуредина, 3 % видарабина, 1—3 % трифлюридина.

Объем и характер патогенетической терапии определяются ведущими синдромами. Развитие признаков внутренней гидроцефалии и стойкой внутричерепной гипертензии может стать показанием к хирургическому восстановлению ликвородинамики (шунтирование). При наличии острого хориоретинита назначается парабульбарное и системное введение глюкокортикоидов по назначению офтальмолога.

Применение интерферонов, их индукторов, других неспецифических иммуностропных средств (иммуномодуляторов) не рекомендуется в связи с отсутствием опубликованных результатов многоцентровых рандомизированных двойных слепых плацебо-контролируемых исследований их эффективности.

Интенсивная терапия осуществляется по общим правилам, принятым в реаниматологической практике.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Диагностика, лечение и профилактика врожденной инфекции, вызванной вирусом простого герпеса (Национальные клинические рекомендации) [Электронный ресурс]. — Режим доступа: [http://193.232.7.120/feml/clinical\\_ref/0001426234S/HTML/#](http://193.232.7.120/feml/clinical_ref/0001426234S/HTML/#)
2. Федеральные клинические рекомендации по ведению больных генитальным герпесом (Национальные клинические рекомендации) [Электронный ресурс]. — Режим доступа [http://mzdrav.rk.gov.ru/file/Genitalnyj\\_gerpes\\_05052014\\_Klinicheskie\\_rekomendacii.pdf](http://mzdrav.rk.gov.ru/file/Genitalnyj_gerpes_05052014_Klinicheskie_rekomendacii.pdf)
3. *Baquero-Artigao F.* Actualización en infecciones herpéticas congénitas y neonatales: infección por citomegalovirus y herpes simple / F. Baquero-Artigao // *Rev. Neurol.* — 2017 May 17. — Vol. 64(s03). — P. S29—S33.
4. *Lee R.* Diagnosis and treatment of herpes simplex 1 virus infection in pregnancy / R. Lee, M. Nair // *Obstet. Med.* — 2017 Jun. — Vol. 10, № 2. — P. 58—60.

## О — others (другие врожденные инфекционные заболевания)

8.5

### ■ ИНФЕКЦИЯ, ВЫЗВАННАЯ ВИРУСОМ *VARICELLA-ZOSTER* (ВЕТРЯНАЯ ОСПА И ОПОЯСЫВАЮЩИЙ ЛИШАЙ)

Ветряная оспа (*varicella, chicken-pox*) — острое вирусное заболевание, вызываемое *Virus varicella zoster* (3-й тип вирусов семейства *Herpesviridae*). Приобретенная ветряная оспа (ВО) характеризуется острым началом, лихорадкой, макуло-папулезной экзантемой (рис. 8.30) и энантемой с относительно доброкачественным течением. Рецидив ВО — опоясывающий лишай — встречается в любом возрасте и отражает иммунный дисбаланс по клеточному типу.



Рис. 8.30. Полиморфная экзантема при ветряной оспе

Ветряная оспа и опоясывающий лишай обусловлены одним и тем же вирусом герпеса человека 3-го типа — *varicella-zoster*.

Источником инфекции является человек, больной ВО, и, значительно реже, опоясывающим герпесом (лишаем). Больной ВО представляет опасность с конца инкубационного периода до отпадения корок. Заболевание чаще всего передается воздушно-капельным путем и является высококонтагиозным. Заражение может возникать на большом расстоянии (перенос через коридоры, с этажа на этаж и т. д.). У 80—90 % людей инфицирование происходит уже в первые 6—8 лет жизни и проявляется ветряной оспой. Однако около 5 % женщин детородного возраста не имеют иммунитета и могут заболеть ВО, что определяет вертикальный путь передачи инфекции. У переболевших сохраняется пожизненный иммунитет к реинфекции от экзогенных источников.

Редкими являются контактный (через содержимое везикул) и парентеральный пути заражения, реализующиеся в основном, когда источником инфекции является больной вторичной (рекуррентной) инфекцией — опоясывающим герпесом.



Заболеемость повышается в холодное время года. Могут быть эпидемические вспышки в организованных коллективах.

Неонатальная ВО является результатом трансплацентарной передачи вируса при заболевании матери ВО за 5 дней перед родоразрешением. Неонатальная ВО развивается в пределах от 5 до 10 первых дней жизни. У некоторых новорожденных болезнь принимает тяжелое течение с обширным повреждением кожи и пневмонией, у других — наблюдаются только редкие высыпания без симптомов системного заболевания. При заболевании беременной в I или II триместре в 3—5 % случаев развивается синдром врожденной ветряной оспы (дети рождаются с проявлениями множественной эмбриопатии).

Ветряная оспа у беременных редка, но ее осложнения включают материнскую пневмонию, пороки развития плода и возможность его гибели. Если заражение происходит менее чем за 10 сут до родов, у новорожденного развивается неонатальная ВО, протекающая с энцефалитом, гепатитом, пневмонией (летальность — 20—22 %).

Инфекция в I триместре не увеличивает риск прерывания беременности, но может привести к порокам развития плода (микроцефалия, гидроцефалия, корковая атрофия, гипоплазия диска зрительного нерва, хориоретинит, врожденная катаракта, синдром Горнера, гипоплазия конечностей, множественные контрактуры, гидронефроз, кишечный фиброз, диафрагмальный паралич).

Мнение о роли опоясывающего лишая в генезе врожденной инфекции неоднозначно. Описаны случаи развития неонатальной ветряной оспы в период манифестации опоясывающего лишая у беременных на стадии СПИДа.

Оценка риска синдрома врожденной ВО и неонатальной ВО и последующее ведение женщин, планирующих беременность, достаточно просты (рис. 8.31).

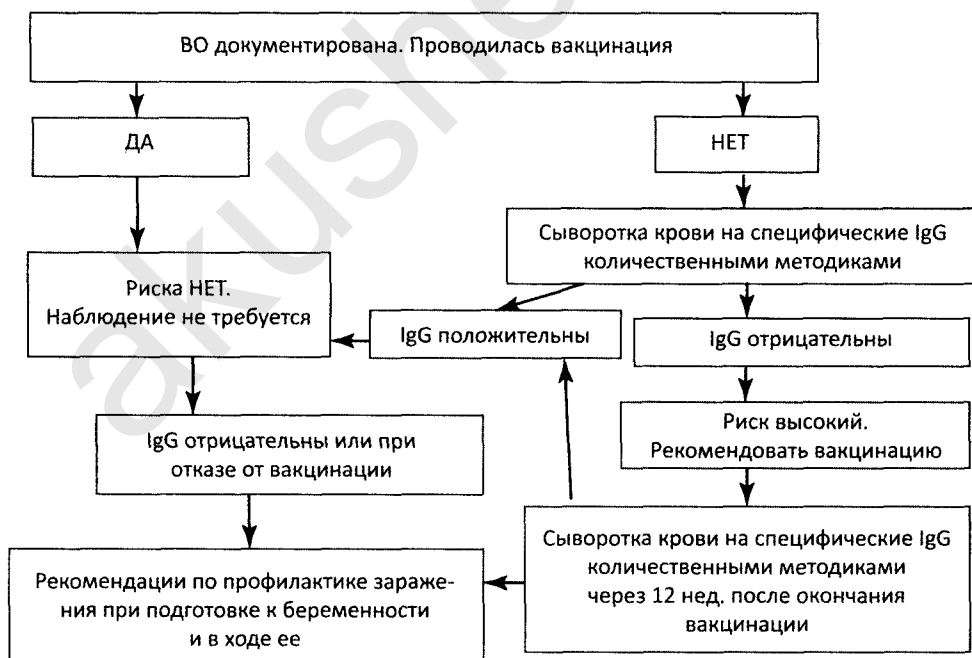


Рис. 8.31. Оценка риска неонатальной ВО и ведение женщин, планирующих беременность

К репродуктивному возрасту большинство женщин переболевают ВО, и, соответственно, риск неонатального ВО у них отсутствует. Если сведений о перенесенной ВО в документах нет, целесообразно уточнить, не проводилась ли вакцинация, которая доступна на коммерческих условиях (планируется к включению в Национальный календарь прививок с 2018—2019 гг.).

Если вакцинация не проводилась — целесообразно определение наличия и величины специфических IgG (ИФА или ХЛИА).

С 2009 г. вакцинация применяется в рамках региональных программ иммунизации. В России зарегистрированы живые аттенуированные вакцины «Варилрикс» и «Окавакс» (в США используется вакцина «Варивакс»).

Вакцина против ветряной оспы вводится подкожно:

- детям в возрасте от 1 года до 13 лет вакцинация проводится однократно;
- детям старше 13 лет и взрослым необходимо двукратное введение вакцины с интервалом между введениями 6—10 нед.

Оценка риска ВО у беременных принципиально идентична, но ведение серонегативных женщин отличается невозможностью использовать вакцинацию в плановых профилактических целях (живые вакцины). Вакцина может быть использована для экстренной профилактики инфекции: если прививка сделана не позже 3-го дня после вероятного контакта с источником, не менее чем в 90 % случаев удается предотвратить инфекцию.

Для пассивной иммунизации можно использовать обычный донорский иммуноглобулин человека.

Беременная, заболевшая ВО, подлежит обязательной госпитализации в мельцеровский бокс, оборудованный приточно-вытяжной вентиляцией с дезинфекцией на «выходе», инфекционного стационара или специализированного родильного дома! Во избежание возможного внутрибольничного распространения инфекции обязательно использование масок, перчаток и халатов; отдельное оборудование, предназначенное для использования только в этой палате; мытье рук перед выходом из палаты; ограниченный доступ персонала (наличие в анамнезе перенесенной ВО или вакцинации, отсутствие беременности).

В первые 96 ч от начала заболевания рекомендуется ввести иммуноглобулин против вируса варицелла-зостер (в/м 125 ед/10 кг массы тела (до 625 ед)). Ацикловир показан только при тяжелом и крайне тяжелом течении ВО с целью спасения жизни беременной.

При заболевании ВО до 20 нед. беременности, с учетом угрозы развития синдрома врожденной ВО, может обсуждаться вопрос о прерывании беременности. Всем переболевшим ВО на ранних сроках беременности рекомендуется проводить УЗИ на 22—23-й неделях беременности для выявления типичных для данной инфекции пороков развития плода:

- вентрикуломегалия;
- микроцефалия;
- менингоцеле;
- гиперэхогенность печени;
- водянка плода;
- многоводие;
- дефекты конечностей (короткие нижние конечности, двусторонняя косолапость, сгибание и ограничение подвижности конечностей, нарушение установки кистей);
- ЗРП;
- дисморфная кальцификация во многих органах, особенно в печени.

При аномальных эхографических данных для подтверждения диагноза фетального ветряночного синдрома необходимо выявить ДНК возбудителя с помощью ПЦР в ворсинах хориона, крови плода и околоплодных водах или антител класса IgM в крови плода. Для установления фетальной инфекции на 16—20-й неделях беременности можно исследовать околоплодные воды. Однако эти тесты могут иметь ложноотрицательные результаты.

В случае подтверждения диагноза абсолютных показаний для прерывания беременности все же нет. Только при наличии данных УЗИ о серьезных пороках развития плода (гипоплазия конечностей или деформация черепа) необходимо предложить женщине прерывание беременности.

Родоразрешение обычно проводится физиологически, за исключением случаев массивных высыпаний ветряночных элементов на половых органах заболевшей менее 5 дней назад беременной женщины, что может явиться показанием к родоразрешению путем операции кесарева сечения с целью профилактики интранатального инфицирования. Рекомендуется обработка половых путей противовирусными препаратами.

Если у матери наблюдались высыпания, характерные для ВО, в пределах 5 дней до родов и в течение двух дней после родоразрешения, для профилактики неонатальной ВО новорожденному рекомендуется применение иммуноглобулина против вируса варицелла-зостер в течение всего периода новорожденности.

Препарат назначается в разовой дозе 125 МЕ/10 кг веса тела (для пациентов весом 2100—10 000 г), максимальная доза — 625 МЕ/10 кг веса. Минимальная доза (62,5 МЕ/10 кг веса) применяется для детей массой менее 2 кг.

## ДИАГНОЗ

Диагноз синдрома врожденной ВО и неонатальной ВО основывается на учете данных анамнеза (ветряная оспа у беременной), клинической картины, обнаружении в биологических субстратах, полученных от новорожденного, генетического материала, вируса в ПЦР, идентификации вируса на культуре клеток, специфических IgM у новорожденного или длительной персистенции IgG. Могут быть использованы выявление телец Арагао (скопления вируса) в окрашенных серебрением по Морозову мазках жидкости везикул при обычной или электронной микроскопии и проба Цанка (выявление многоядерных гигантских клеток при взятии соскоба с основания везикулы, помещенного на предметное стекло, фиксированного 95 % спиртом и окрашенного по методу Гимзы).

В качестве этиотропной терапии используется ацикловир (10—20 мг/кг/сут, в/в, медленно, 1—2 раза в сутки, 10—14 дней). Характер и объем патогенетической и симптоматической терапии определяются ведущими синдромами.

## ■ ПАРВОВИРУСНАЯ (В19V) ИНФЕКЦИЯ

Этиологическая роль остальных вирусов семейства герпеса в развитии перинатальных поражений до сегодняшнего дня остается дискуссионной. Несмотря на многочисленные данные об обнаружении вирусов Эпштейна—Барр, вирусов типов 6 и 7 в биологических образцах у детей с проявлениями врожденных инфекций, следует признать, что эти аспекты проблемы нуждаются в дальнейших исследованиях.

Инфекция, вызванная парвовирусом В19V (ПВИ), является широко распространенным вирусным заболеванием.

Частота встречаемости серологических маркеров зависит от возраста и увеличивается от 2—10 % в возрастной категории до 5 лет до 40—60 % у лиц молодого и среднего возраста и до 85 % в старшей возрастной группе. Среди женщин репродуктивного возраста около 40 % серонегативны и составляют группу риска по инфицированию во время беременности.

Среди 30—50 % беременных, не имеющих иммунитета к В19V, сероконверсия по специфическому IgG выявляется в 1,5—13,5 % случаев, частота заражения значительно повышается в случае постоянного контакта беременной с детьми дошкольного возраста.

Парвовирус В19V является ДНК-содержащим вирусом в форме двадцатигранника, не имеющим оболочки. Геном представлен единственной цепочкой ДНК, кодирующей, помимо капсидных белков, один неструктурный белок, NS1.

Выделено три генетических группы вируса. К первому генотипу относят В19V, ко второму — штаммы Lali и A6, к генотипу 3a — штамм V9, генотипу 3b — штамм D91.1. Несмотря на генетические расхождения, спектр клинических проявлений при заражении разными генотипами вируса примерно одинаков.

Штамм В19V патогенен только для человека, а штаммы парвовируса животных не опасны для человека.

*Источник инфекции* — человек (особенно больные ПВИ с клиникой транзиторного апластического криза).

*Пути передачи инфекции:* воздушно-капельный, гемоконтактный (реализуется чаще при переливании гемоконцентратов), при трансплантации органов; от матери плоду вирус передается трансплацентарно.

Иммуноглобулины класса G определяются в крови на 24—28-й день инфицирования (или спустя 7 дней после появления первых клинических проявлений). IgG сохраняются в сыворотке крови в течение нескольких лет или пожизненно, реагируя повышением титра на повторное внедрение вируса. Описаны случаи персистенции вирусной ДНК в материнской крови в течение всей беременности, а также низкого уровня ДНК В19 в периферической крови и ткани костного мозга у иммунокомпетентных лиц в течение нескольких лет после первичной инфекции. Механизм этого явления неизвестен.

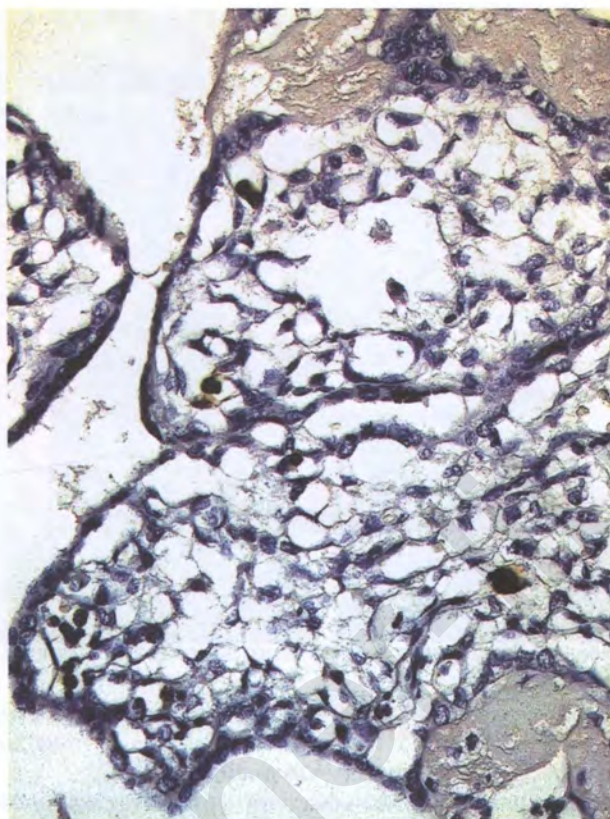
После перенесенной инфекции сохраняется длительный иммунитет, однако описаны случаи повторного заражения и персистенции инфекции у лиц с ослабленным иммунитетом.

При заражении беременной парвовирусом В19V во II триместре риск трансплацентарной передачи возбудителя с неблагоприятными последствиями значительно выше, чем в III триместре. Это обусловлено высоким содержанием Р-антигена на поверхности клеток трофобласта во II триместре беременности (этот рецептор используется вирусом для проникновения в ткани плаценты) и практически его отсутствием в III триместре (рис. 8.32).

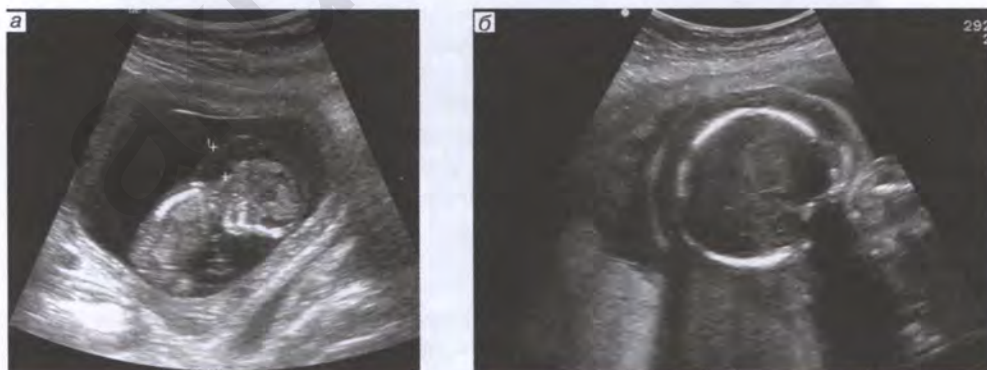
Поражение плода развивается через 1—3 нед. после заражения матери, для появления признаков водянки плода требуется еще примерно 4 нед. (рис. 8.33, 8.34).

Тяжелые проявления при внутриутробном инфицировании ПВ являются в основном результатом анемии, вызванной поражением эритроидного ростка кроветворения, но также могут быть вызваны гипоальбуминемией, миокардитом и плацентитом. В конечном счете развивается сердечная недостаточность с последующей неиммунной водянкой и гибелью плода.

Неиммунная водянка плода в 80 % случаев развивается именно во II триместре беременности (17—28-я недели гестации).



**Рис. 8.32.** Ворсина хориона. Парвовирусная инфекция (иммуногистохимия)



**Рис. 8.33.** УЗИ. Отек шеи и головы плода:  
а – I триместр; б – II триместр



Рис. 8.34. УЗИ. Асцит плода

Имеются отдельные сообщения о связи этого заболевания плода с пороками ЦНС, лицевой части черепа, глаз.

### КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Инкубационный период составляет 4—14 дней.

Клиническими проявлениями манифестной формы врожденной ПВИ являются неиммунная водянка плода и новорожденного (рис. 8.35, 8.36), анемия, миокардит, застойная сердечная недостаточность, сопровождающиеся нейтропенией, тромбоцитопенией или панцитопенией.

Данные о повышении риска развития врожденных аномалий у плода при врожденной ПВИ противоречивы, отдельные исследователи сообщают о связи этого заболевания плода с пороками ЦНС, лицевой части черепа, глаз. Большинство отрицает связь между инфицированием В19 и развитием «истинных», связанных с повреждением генома, врожденных уродств.

К неонатальным последствиям врожденной ПВИ относятся печеночная недостаточность, миокардит (рис. 8.37), посттрансфузионная анемия (если применялась внутриутробная гемотрансфузия), отставание в психомоторном развитии и патология ЦНС. Тяжелая длительная В19V-ассоциированная анемия может являться причиной неврологических нарушений у новорожденных.

Субклиническая форма врожденной ПВИ характеризуется отсутствием значимых клинико-лабораторных проявлений и диагностируется по результатам лабораторных исследований.

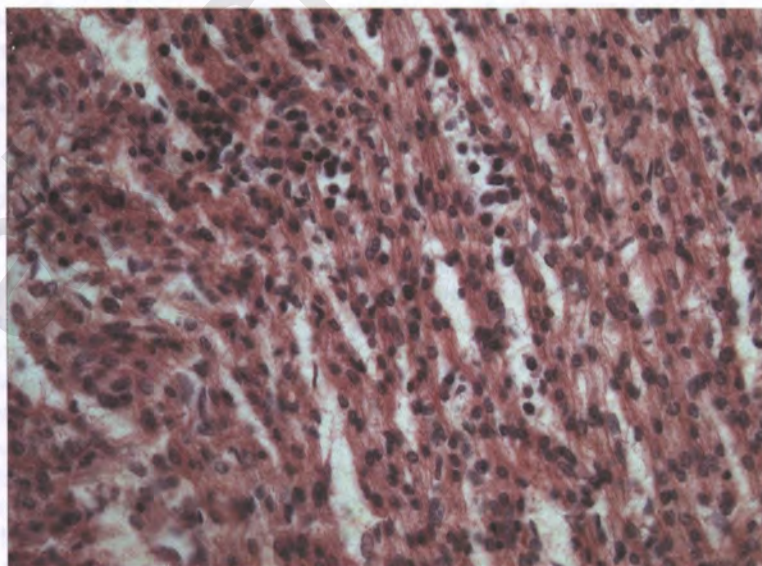
Оценка риска врожденной ПВИ и ведение пациентов имеет общие черты с таковой при токсоплазмозе как на этапе планирования беременности, так и у беременных (см. 8.1).

Обследование беременных с целью оценки риска врожденной ПВИ федеральными документами не предусмотрено, но может реализовываться на региональном уровне.



**Рис. 8.35.** Неиммунная водянка новорожденного с врожденной ПВИ

**Рис. 8.36.** Иммунная водянка плода, обусловленная гемолитической болезнью новорожденного (для сравнения)



**Рис. 8.37.** Парвовирусный миокардит

Основной группой риска развития врожденной ПВИ являются серонегативные беременные (частота повторного заражения ПВ во время беременности является низкой, риск трансплацентарной передачи возбудителя в этой ситуации не превышает 4 %).

Для диагностики ПВИ у беременной рекомендуется использовать серологические методы определения специфических иммуноглобулинов в сыворотке крови и количественную ПЦР для определения уровня вирусемии.

Рекомендуемая интерпретация результатов серологического обследования беременной:

- выявление специфических IgG при отсутствии IgM свидетельствует о наличии иммунитета у женщины, при этом риск врожденной инфекции отсутствует;
- при отсутствии иммуноглобулинов IgM и IgG беременная считается неиммунной и относится к группе риска возможного заражения парвовирусом. Подобные результаты серологии также характерны для инкубационного периода, поэтому необходимо повторить исследование через 2—4 нед.;
- в случае обнаружения IgM, при отсутствии IgG речь идет о недавнем инфицировании или возможен ложноположительный результат. Рекомендуется повторить исследование через 2 нед. для подтверждения сероконверсии;
- одновременное присутствие IgM и IgG подтверждает острую инфекцию парвовирусом В19 или недавнее инфицирование. Нарастание количества IgG в динамике расценивается как сравнительно недавнее инфицирование, а снижение титра считается признаком заражения более 6 месяцев назад (рис. 8.38);
- обнаружение парвовирусной ДНК в крови беременной методом ПЦР является доказательством заражения и указывает на острый период инфекции (при уровне вирусемии > 104 МЕ ДНК в мл);
- после подтверждения острой ПВИ рекомендуется УЗИ-мониторинг состояния плода с целью своевременной диагностики развития неиммунной водянки каждые 2 нед. в течение 8—12 нед. после диагностирования острой ПВИ.

В случае развития неиммунной водянки выявляются следующие УЗ-признаки у плода: асцит, отек подкожной клетчатки, плевральный и перикардиальный выпот, отек плаценты, многоводие и кардиомегалия как результат развившейся сердечной недостаточности.

Если беременная указывает на уменьшение подвижности плода, следует предложить женщине ежедневно фиксировать частоту движений плода.

Косвенные признаки врожденной ПВИ плода — увеличение сердечного выброса и снижение вязкости плазмы при определении пиковой скорости систолического выброса средней мозговой артерии и скорости венозного потока при доплерографии, снижение уровня гемоглобина плода (при проведении кордоцентеза).

Для доказательства поражения плода наиболее информативными являются обнаружение вирусного материала методами ПЦР и лигазной цепной реакции в амниотической жидкости, крови плода (при кордоцентезе), в образцах тканей плаценты и умерших плодов. Может использоваться гистологическое выявление специфических ядерных включений в клетках эритроидного ростка на фиксированных препаратах плаценты или тканей плода.

Следует учитывать, что в РФ подозрение на врожденную инфекцию не является основанием для проведения амниоцентеза (кордоцентеза).

Показания к лабораторно-инструментальному обследованию для исключения/верификации врожденной ПВИ у детей первого года жизни:

- наличие у новорожденного клинических признаков врожденной инфекции безотносительно к возможной этиологии;



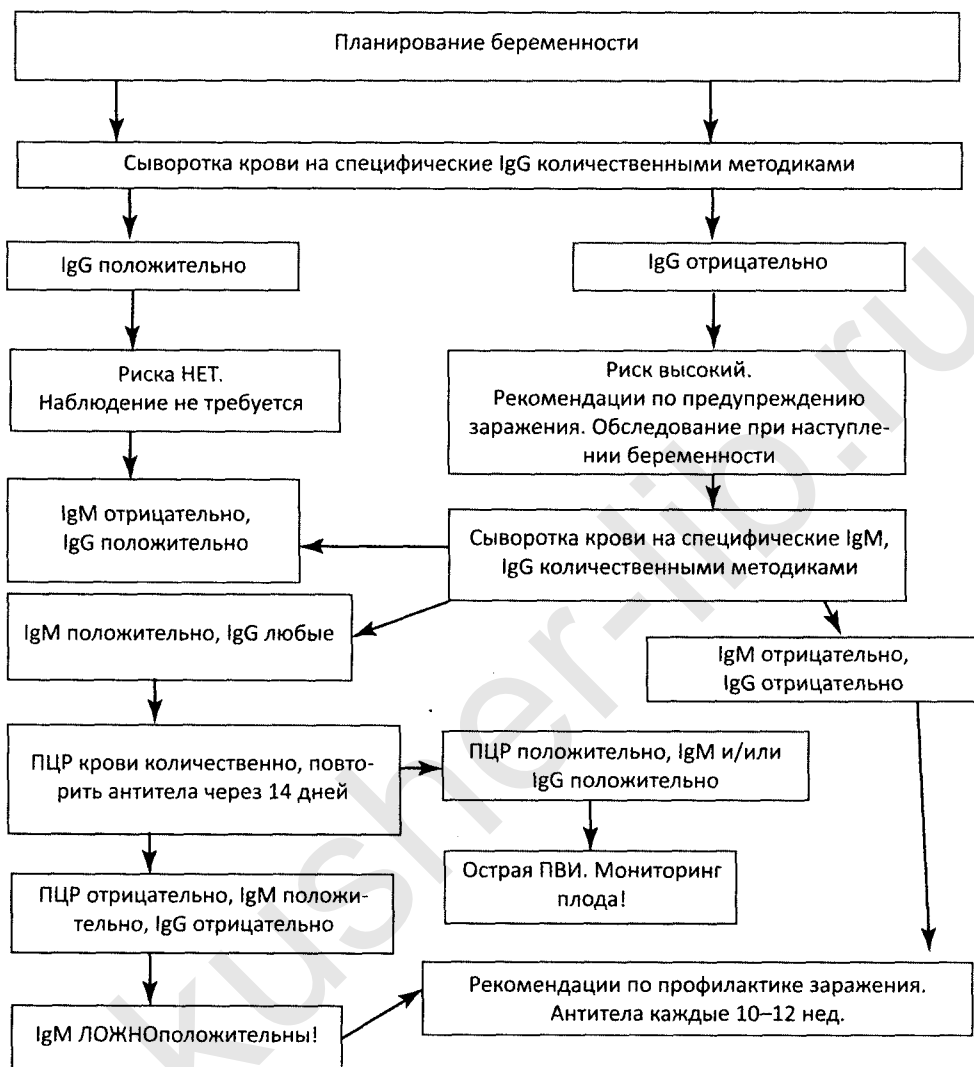


Рис. 8.38. Принципиальный алгоритм оценки риска врожденной ПВИ и ведения пациентов (подробно — см. текст)

- документированная первичная/повторная ПВИ у матери во время беременности независимо от наличия/отсутствия клинических проявлений заболевания у ребенка;
- признаки поражения последа ПВ при патоморфологическом исследовании, а также выявление антигенов ПВ в последе ИГХ- или ИЦХ-методами, генетического материала возбудителя методом ПЦР (если такие исследования проводились);
- признаки инфекции плода, выявленные антенатально.

Базовые исследования (общий анализ крови, мочи, биохимические исследования крови, нейровизуализация, люмбальная пункция, исследования ликвора и др.) выполняются по общим показаниям.

Необходимый минимум исследований для этиологической верификации заболевания при подозрении на врожденную ПВИ у новорожденных:

- исследование сыворотки крови (ликвора) новорожденного (и матери, субстрат — сыворотка крови) одновременно количественно на IgM и IgG к антигенам ПВ методом ИФА (или ХЛИА) с указанием пороговых значений чувствительности по данной тест-системе (для IgG — в МЕ/мл, для IgM — в условных единицах, в виде коэффициента позитивности или величин оптической плотности исследуемого образца и положительной контрольной сыворотки);
- исследование крови, ликвора на наличие генетического материала ПВ методом ПЦР;
- исследование тех же биосубстратов на наличие антигенов ПВ методами ИЦХ, ИГХ с использованием моноклональных сывороток в реакции иммунофлуоресценции.

Базовые исследования и первичное обследование, тактика документального сопровождения перевода ребенка, наблюдения после выписки — см. раздел 8.4.

Если в этих ситуациях окончательный диагноз не сформулирован в родильном доме (исследования не проводились или их результаты не были получены), в рекомендациях по выписке указывается необходимость обследования новорожденного и реализации динамического наблюдения в амбулаторных условиях для исключения/подтверждения врожденной ПВИ.

## ЛЕЧЕНИЕ

*Аntenатальная терапия врожденной ПВИ.* Парвовирус не чувствителен ко всем современным противовирусным препаратам.

Внутриутробная гемотрансфузия (эритромаасса) показана при тяжелой анемии плода — гемоглобин ниже 80 г/л. При необходимости — трансфузии тромбоцитарной массы, лейкоконцентрата.

Неиммунная водянка плода может разрешиться самопроизвольно после внутриутробного переливания компонентов крови, до 80 % плодов с водянкой выживают после внутриутробного переливания.

При подтверждении врожденной ПВИ после 32 нед. гестации рекомендуются досрочные роды (цель — ускорить созревание легочной ткани и увеличить насыщаемость гемоглобина кислородом).

*Постнатальная терапия.* Лечение новорожденных с врожденной ПВИ проводится в стационарных условиях и должно быть начато сразу же после постановки предварительного диагноза, не дожидаясь результатов этиологической верификации заболевания.

В условиях родильного дома применяются патогенетические, включая трансфузии компонентов крови, и симптоматические средства, при необходимости проводятся реанимационные мероприятия.

*Этиотропная терапия.* Этиотропная терапия не разработана. Попытки использовать в лечении введение высокотитражных специфических IgG показали ограниченную эффективность этих методов, в РФ эти препараты не зарегистрированы.

Заместительная патогенетическая терапия путем внутривенных трансфузий компонентов крови является основой терапии врожденной ПВИ. Состав вводимых компо-

нентов крови, объем, кратность введения определяются динамикой клинико-лабораторных показателей.

Интенсивная терапия осуществляется по общим правилам, принятым в реаниматологической практике переливания.

Согласно зарубежным рекомендациям обследованию на ПВИ (детекция специфических IgM, IgG и ПЦР крови) подлежат беременные с клинической симптоматикой (сыпь, артралгия), подвергшиеся контакту с больным, работающие с детьми дошкольного возраста или имеющие детей дошкольного возраста, особенно посещающих дошкольные учреждения.

## ■ ВИРУСНЫЕ ГЕПАТИТЫ

Вирусные гепатиты (ВГ) — группа антропонозных инфекционных заболеваний человека, патогенез и клинику которых определяет вирусное поражение гепатоцитов. В эту группу не входят вирусные инфекции, при которых гепатит является одним из симптомов заболевания (например, инфекционный мононуклеоз).

Все вирусные гепатиты имеют единую номенклатуру и классификацию клинических проявлений и исходов.

По этиологии выделяют гепатит А, гепатит В, гепатит D, гепатит С, гепатит Е и недифференцированный гепатит.

По клиническим симптомам: субклинические (бессимптомные) формы; клинически выраженные формы — стертые, безжелтушные, желтушные.

По течению: острый, затяжной, хронический (продолжительность заболевания более 6 мес.).

По тяжести течения: легкая, среднетяжелая, тяжелая и фульминантная формы.

По наличию осложнений: неосложненный гепатит, осложненный (печеночная энцефалопатия, воспалительные и функциональные заболевания желчевыводящих путей).

Исходы: выздоровление, затянувшееся выздоровление, вирусоносительство, хронический гепатит, летальный исход.

Критерии оценки тяжести течения всех вирусных гепатитов абсолютно одинаковые.

Заболевания печени встречаются у беременных с частотой приблизительно 1 на 1000, в 40—50 % случаев это именно ВГ.

Частота, клинические симптомы и осложнения острых ВГ (ОВГ) у беременных женщин такие же, как и у небеременных. По сравнению с нормальной популяцией только острый гепатит Е связан у беременных с явно более плохим прогнозом (смертность до 25 %).

Требованиями руководящих документов<sup>1</sup> во время беременности определен скрининг на ВГ В и С (см. ниже).

**Акушеру-гинекологу важно помнить:** выявление у женщины любого маркера ВГ, а также клинически явной желтухи, повышения уровней билирубина (его фракций),

<sup>1</sup> Приказ Министерства здравоохранения РФ от 1 ноября 2012 г. № 572н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю „акушерство и гинекология“ (за исключением использования вспомогательных репродуктивных технологий)», Санитарно-эпидемиологические правила СП 3.1.1.2341-08 «Профилактика вирусного гепатита В», Санитарно-эпидемиологические правила СП 3.1.3112-13 «Профилактика вирусного гепатита С»).

аланинаминотрансферазы, аспартатаминотрансферазы, щелочной фосфатазы **является показанием к консультации пациента инфекционистом** (планово — в течение 3 сут, в некоторых ситуациях — немедленно через госпитализацию в инфекционный стационар или специализированный родильный дом!).

### **ВИРУСНЫЙ ГЕПАТИТ А**

Вирусный гепатит А (ВГА) — острое вирусное заболевание человека с фекально-оральным механизмом передачи возбудителя. Характеризуется воспалением печени, циклическим доброкачественным течением, может сопровождаться желтухой.

ВГА — РНК-содержащий вирус, относится к семейству пикорнавирусов, роду *Hepatovirus*. ВГА обладает слабым цитопатогенным действием. Репликация происходит в цитоплазме клетки.

Вирус устойчив к окружающей среде, его можно инактивировать кипячением в течение 5 мин, автоклавированием, ультрафиолетовым облучением или воздействием дезинфектантов.

Источник инфекции — человек с любой формой заболевания. Наибольшее эпидемиологическое значение имеют больные безжелтушными и бессимптомными формами. Вирус обнаруживается у больных в крови и фекалиях, уже начиная с последних дней инкубационного периода и в течение преджелтушного периода.

Ведущий механизм заражения — фекально-оральный, реализуемый водным, пищевым и контактно-бытовым путями передачи. Наиболее часто реализуется контактно-бытовой путь передачи. Массовые вспышки наблюдаются при водном пути передачи. В связи с длительной циркуляцией вируса в крови возможен и парентеральный механизм инфицирования, который имеет второстепенное значение. Восприимчивость всеобщая. Дети до 1 года практически не болеют ввиду наличия у них материнских антител к вирусу. После перенесенного в любой форме ВГА сохраняется прочный иммунитет. Хронизации инфекционного процесса при ГА не происходит, так же как и не формируется состояние вирусоносительства. Злокачественные молниеносные феульминантные формы ВГА могут наблюдаться на фоне хронического алкогольного гепатита, хронической интоксикации наркотиками, токсичными лекарственными препаратами и у истощенных лиц, особенно при смешанных инфекциях.

Инкубационный период колеблется от 7 до 80 дней, чаще составляя 35 дней. Вирус гепатита А в наибольшей концентрации выявляется в фекалиях больного в последние 7—10 дней инкубации и в первые дни болезни, соответствующие по продолжительности преджелтушному периоду, т. е. от 2 до 14 дней (чаще 5—7 дней). С появлением желтухи у большинства больных выделение вируса прекращается или его концентрация в фекалиях значительно сокращается, и лишь в отдельных случаях выделение продолжается в течение 2—3 нед. Одновременно происходит появление циркулирующих антител к вирусу гепатита А. Длительная вирусемия может наблюдаться у иммунодефицитных лиц.

**ВГА при беременности.** Заболевание обычно переносится легко, риск для плода возникает достаточно редко. Имеются единичные описания врожденного ВГА, поэтому беременные должны быть информированы о такой возможности.

Этиологическая диагностика ВГА включает выявление антител к вирусу гепатита А и РНК вируса гепатита А. Серологическим маркером острого ВГА является anti-HAV IgM, выявляемый в сыворотке крови, начиная с 14-го дня после заражения до примерно 4 мес.

Anti-HAV IgG является маркером перенесенного острого ВГА или поствакцинационного иммунитета. При остром ВГА эти антитела начинают обнаруживаться в конце пер-

вой — начале второй недели болезни, в большинстве случаев сохраняются пожизненно, обеспечивая стойкий иммунитет.

РНК ВГА обнаруживается в крови в середине инкубационного периода и является первым диагностическим маркером острого гепатита А в крови пациента. Виремия продолжается в среднем в течение 60 дней после обнаружения симптомов болезни, у некоторых пациентов период виремии заканчивается к моменту появления симптомов заболевания. Обнаружение РНК ВГА является наиболее информативным для выявления заболевших среди контактных лиц.

Антигены вируса гепатита А (HAV-Ag) обнаруживают в фекалиях в инкубационном периоде и, как правило, в течение первых двух-трех недель болезни. В настоящее время исследования для обнаружения этого маркера в клинической лабораторной практике почти не проводятся.

Обследование контактных лиц является обязанностью эпидемиолога и инфекциониста ЛПУ, поэтому здесь не рассматривается. Для акушера-гинеколога важно помнить, что **сведения о возможном контакте с больным инфекционным заболеванием необходимо получать при каждой беседе с пациентом.**

Госпитализация беременных с ВГА обязательна. Специфической терапии не существует.

Введение специфического иммуноглобулина в начале инкубационного периода ВГА способно модифицировать или остановить инфекцию (доза — 0,02 мл/кг массы тела, вводится в/м).

## СПЕЦИФИЧЕСКАЯ ПРОФИЛАКТИКА

В очагах контактным лицам в соответствии с Санитарно-эпидемиологическими правилами (СП 3.1.958-00) может быть рекомендовано проведение экстренной иммуноглобулинопрофилактики. Она осуществляется специфическим иммуноглобулином, содержащим анти-ВГА в высоком титре (титр не меньше 1 : 10 000). Иммуноглобулинопрофилактика проводится в неиммунных коллективах, при возникновении первых случаев заболевания, не позднее 10-го дня от момента контакта. Иммуноглобулин не назначают детям до 1 года, при наличии гепатита А в анамнезе, при обнаружении защитного титра антител к ВГА в сыворотке контактного, при наличии медицинских противопоказаний и в тех случаях, когда не прошло 6 мес. от предыдущего введения иммуноглобулина. Предсезонная иммуноглобулинопрофилактика в РФ отменена.

Плановая специфическая профилактика в соответствии с Приказом МЗ РФ от 31 января 2011 г. № 51н «О национальном календаре профилактических прививок и календаре прививок по эпидемическим показаниям» проводится лицам, подверженным профессиональному риску заражения (врачи, персонал по уходу за больными, работники сферы обслуживания населения, занятые на предприятиях пищевой промышленности, в организациях общественного питания, а также обслуживающие водопроводные и канализационные сооружения, оборудование и сети). Лицам, выезжающим в неблагополучные регионы и страны, где регистрируется вспышечная заболеваемость, и контактным в очагах гепатита А по Приказу МЗ РФ от 31 января 2011 г. № 51н также должна проводиться специфическая профилактика. Для этого могут быть использованы инактивированные моновакцины: «ГЕП-А-ин-ВАК», «Аваксим», «Вакта», «Хаврикс» — 720 ед. (детская), 1440 ед. (взрослая) и дивакцины А/В. Вакцинопрофилактика гепатита А проводится по схеме 0—6 (–12), где 0 первое введение, второе введение осуществляется через 6 или 12 мес. от первого.

Активная иммунизация беременных в настоящее время не рекомендуется. При остром гепатите А у матери в момент родов нужно в первую очередь стремиться к пассивной иммунопрофилактике ребенка.

### **ВИРУСНЫЙ ГЕПАТИТ Е**

Вирусный гепатит Е (ВГЕ) — острая вирусная зооантропонозная инфекционная болезнь с преимущественно фекально-оральным механизмом передачи, характеризующаяся преобладанием водного пути передачи возбудителя, острым циклическим течением и частым развитием печеночной энцефалопатии у беременных.

Вирус гепатита Е (ВГЕ, HEV) является РНК-содержащим вирусом, представителем рода *Hepevirus*. Вирус лишен наружной оболочки, менее устойчив к разным факторам внешней среды, чем вирус гепатита А. Быстро разрушается в лабораторных условиях.

Гепатит Е обнаруживается во всем мире. Самые высокие показатели наблюдаются в районах, где низкие уровни санитарии повышают риск передачи вируса. Крупные вспышки гепатита Е регистрируются в странах тропического и субтропического поясов. В странах с умеренным климатом наблюдаются спорадические случаи инфекции.

Основные источники инфекции — больные различными формами заболевания. Вирус гепатита Е обнаруживается у животных (свиней, кабанов, крыс, птиц и др.), и доказанным фактом является возможность инфицирования человека от животных. Вирус гепатита Е передается в основном фекально-оральным путем через питьевую воду, загрязненную фекалиями.

Другие пути передачи:

- при потреблении в пищу продуктов, полученных от инфицированных животных, употребление в пищу сырых или неприготовленных моллюсков;
- контактная передача от животного человеку;
- переливание инфицированных продуктов крови;
- вертикальная передача от беременной женщины плоду.

Морфологические изменения в печени аналогичны таковым при ВГА. При тяжелых формах развивается массивный некроз гепатоцитов, сопровождающийся развитием гемолиза и острой печеночной недостаточностью. Особенно часто это наблюдается у беременных в III триместре. Острая печеночная или печеночно-почечная недостаточность становится причиной летальности у этой группы больных гепатитом Е. Быстро развивается острая печеночная энцефалопатия и ДВС-синдром за счет массивного некроза печени. Гемолиз сопровождается гемоглобинурией, приводящей к острой почечной недостаточности. При таком состоянии часто наблюдается самопроизвольное прерывание беременности, которое сопровождается ухудшением состояния больных.

Риск вертикальной передачи в III триместре доходит до 60 %, возможна фульминантная форма гепатита, даже при доношенной беременности из детей, родившихся живыми, более половины умирает в течение первого месяца жизни.

Случаи хронической инфекции гепатита Е регистрируются у людей с ослабленным иммунитетом. Зарегистрированы также случаи реактивации инфекции гепатита Е у людей с иммунодефицитом.

Подтверждается диагноз выявлением анти-HEV IgM (анти-HEV IgG появляются гораздо позже и свидетельствуют о перенесенном заболевании).

Прогноз в большинстве случаев благоприятный, за исключением беременных женщин.

Противоэпидемические и санитарно-гигиенические мероприятия аналогичны проводимым при ГА. Специфическая профилактика находится в стадии клинических испытаний.

## ВИРУСНЫЙ ГЕПАТИТ В

Вирусный гепатит В (ВГВ) — вирусная антропонозная инфекционная болезнь с гемоконтактным и вертикальным механизмом передачи возбудителя. Характеризуется циклически протекающим паренхиматозным гепатитом с наличием в части случаев желтухи и возможной хронизацией.

Вирус гепатита В (HBV) — ДНК-содержащий вирус. Относится к семейству *Hepadnaviridae*, роду *Orthohepadnaviridae*. Характеризуется преимущественной тропностью к гепатоцитам, возникновением персистирующей инфекции, системой репликации, включающей этап обратной транскрипции; возникновением вирус-ассоциированного первичного рака печени. Возбудитель ВГВ — частица Дейна — сложная сферическая частица. Частица состоит из ядра — нуклеотида, внутри которого находится двухцепочечная ДНК, концевой белок и фермент РНК-зависимая ДНК-полимераза. Нуклеотид построен из молекул сердцевинного (core) антигена (HBcAg). Наружную оболочку вируса образует поверхностный антиген («австралийский») — HBsAg. Кроме этих антигенов в состав HBV входят: антиген инфекционности (HBeAg), который представляет секретируемую растворимую часть HBcAg; регуляторный HBxAg. На каждый из антигенов вируса гепатита В в процессе гуморального иммунного ответа вырабатываются соответствующие антитела (анти-HBs, анти-HBc, анти-HBe).

Вирус гепатита В имеет 8 генотипов (А, В, С, D, E, F, G, H).

В зависимости от региона РФ у 0,01–3 % беременных выявляется HBsAg.

Этиологическая верификация основывается на определении маркеров гепатита В методом ИФА в сыворотке крови.

HBsAg свидетельствует об инфицировании человека HBV. Он обнаруживается в сыворотке крови спустя 4–6 нед. после заражения и сохраняется в крови вплоть до периода реконвалесценции. Циркуляция HBsAg в крови более 6 мес. указывает на возможную хронизацию заболевания.

Антитела к поверхностному антигену (анти-HBs) начинают обнаруживаться в крови спустя 3–4 мес. после исчезновения HBsAg. Анти-HBs рассматривают как критерий развития постинфекционного защитного иммунитета и выздоровления после острого гепатита В.

Антитела HBc IgM появляются при остром гепатите В еще до желтухи или в первые дни разгара болезни. Они циркулируют в крови до 3–5 мес. Анти-HBc IgM являются маркером активного размножения вируса и указывают на остроту процесса. Циркуляция этих антител в крови более 6 мес. характерна для развития хронического гепатита. Анти-HBc IgG обычно обнаруживаются несколько позже и указывают на окончание репликации вируса. Они могут сохраняться продолжительное время.

HBeAg (антиген инфекционности) свидетельствует о высокой репликативной активности вируса. В крови этот антиген определяется чуть позже HBsAg. Циркуляция в крови HBeAg более 6 мес. указывает на развитие хронического вирусного гепатита В. Антитела к HBeAg-антигену (анти-HBe) появляются сразу после его исчезновения.

ДНК HBV при острой форме заболевания появляется одновременно с HBsAg и определяется в сыворотке крови методом ПЦР. Циркуляция в крови ДНК HBV более 6 мес. и ее высокое содержание свидетельствуют об угрозе хронизации заболевания.

Факторы риска инфицирования у женщин включают использование наркотиков в прошлом, незащищенные половые контакты с разными половыми партнерами или половым партнером, инфицированным вирусом гепатита В, наличие в анамнезе заболеваний, передающихся половым путем. В целом частота инфицированности беременных не отличается от инфицированности женщин детородного возраста в популяции.

Передача вируса от инфицированной матери ребенку осуществляется антенатально (внутриутробно или трансплацентарно), интранатально (во время родов) или постнатально (в период ухода за детьми или через грудное молоко). Наиболее часто передача вируса от матери ребенку происходит во время родов или в конце III триместра беременности, поэтому своевременно проведенная вакцинация новорожденных предотвращает заражение приблизительно в 80—95 % случаев. Риск передачи во время родов зависит от наличия HBeAg и уровня ДНК ВГВ в крови беременной женщины перед родами, длительности и выраженности контакта новорожденного с цервикальным секретом и материнской кровью.

У большинства беременных, инфицированных вирусом гепатита В, при углубленном обследовании выявляется хронический гепатит. В зависимости от сроков беременности и совокупности ряда клинико-патогенетических данных складываются ситуации, в разной степени представляющие угрозу для благополучного прогрессирования беременности, родов и здоровья новорожденного.

Течение хронического ВГВ у беременных характеризуется, как правило, низкой активностью и редкостью обострений, которые проявляются нарастанием лабораторных признаков цитолиза. Подобные обострения с проявлениями печеночной активности наблюдаются чаще в первой половине беременности или после родов, так как повреждение печени при данном заболевании преимущественно иммуноопосредовано, во второй же половине беременности у женщин отмечается физиологический гиперкортицизм, снижающий активность процесса в печени. Утяжелить течение хронического гепатита у женщины может патологически протекающая беременность, которая приведет к выкидышу, преждевременным родам, что в свою очередь вызовет обострение заболевания.

Наличие признаков активности печеночного процесса определяет риск возникновения осложнений при прогрессировании самой беременности и неблагоприятных исходов для плода. В этих условиях отмечается риск развития гестоза, недонашивания беременности, повышения перинатальной смертности ребенка. Активизация ВГВ у беременной женщины представляет угрозу инфицирования новорожденного.

Беременность у больных циррозом печени с синдромом портальной гипертензии наблюдается относительно редко из-за нарушения репродуктивной функции у таких больных. Если беременность наступает, то наиболее сложную проблему представляет наличие варикозно расширенных вен пищевода. Кровотечения из вен пищевода возникают чаще во II или в начале III триместра беременности, что связывают с происходящим в этот период (28—32 нед.) максимальным нарастанием объема циркулирующей крови. Кровотечения же в I триместре беременности и во втором периоде родов описываются крайне редко. Больным женщинам, имеющим высокий риск кровотечения из вен пищевода, прерывание беременности должно предлагаться на ранних ее сроках (до 12 нед.). В более поздние сроки беременности риск ее прерывания считается у таких больных неоправданным.

#### *Риск перинатальной передачи*

Перинатальный путь инфицирования — один из основных (особенно в Юго-Восточной Азии) путей заражения ВГВ. В развитых странах Запада среди причин заражения ВГВ удельный вес перинатального пути составляет менее 10 %. Перинатальное инфицирование происходит во время родов, при контакте инфицированной ВГВ крови матери с кожей ребенка, гораздо реже наблюдается трансплацентарное заражение (< 10 % случаев, в основном при высоком уровне вирусемии).

Риск перинатального заражения определяется прежде всего уровнем вирусемии: высокий риск при вирусной нагрузке > 107 копий/мл и низкий — при вирусной нагруз-



ке < 107 копий/мл. При наличии у матери HBeAg-позитивной инфекции (которая, как правило, сопровождается высоким уровнем вирусемии) риск инфицирования новорожденного составляет почти 85—90 %, при HBeAg-негативной инфекции (в частности, при «неактивном носительстве» HBsAg) — менее 30 %.

В отсутствие иммунопрофилактики для инфицированного новорожденного, риск развития у него хронической ВГВ-инфекции составляет не менее 70—90 %. В настоящее время проводится профилактика перинатального пути инфицирования путем введения гипериммунного иммуноглобулина и вакцинации новорожденных в первые часы после родов. Риск перинатального инфицирования от матерей с HBsAg и ДНК ВГВ в сыворотке крови составляет для новорожденных в среднем около 3 %, несмотря на введение иммуноглобулина и стандартный курс вакцинации. Наличие при этом у матери HBeAg и вирусной нагрузки > 108 копий/мл ассоциировано с еще более высоким риском перинатального инфицирования (от 8,5 до 18 %).

В соответствии с Национальным календарем прививок от 21 марта 2014 г. новорожденным от матерей с наличием HBsAg в крови вакцинация проводится по схеме 0—1—2—12 (Приказ МЗ РФ от 21 марта 2014 г. № 125 г. «Об утверждении национального календаря профилактических прививок и календаря профилактических прививок по эпидемическим показаниям»). Вакцинацию необходимо сочетать с введением специфического иммуноглобулина с высоким уровнем анти-HBs. Новорожденные в течение первых 12 ч жизни должны получить одну дозу специфического иммуноглобулина против гепатита В и первую дозу вакцины против гепатита В.

В настоящее время принято считать, что риск перинатальной передачи ВГВ существенно не отличался в зависимости от способа родоразрешения.

Для снижения частоты возможного инфицирования новорожденных при высокой вирусной нагрузке у матери в III триместре беременности во многих странах проводится противовирусная терапия. В настоящее время наибольший опыт получен при применении ламивудина. Его использование почти в два раза снижает инфицирование новорожденных. Во всех подобных случаях не отмечено отрицательного влияния ламивудина на течение и исход беременности и состояние новорожденного.

Тем не менее у новорожденных от матерей с высоким уровнем вирусной нагрузки риск инфицирования ВГВ остается достаточно высоким, несмотря на тройную схему профилактики (лечение ламивудином матери и введение иммуноглобулина и вакцинации новорожденного).

#### *Влияние ВГВ на течение и исход беременности*

Не установлено отрицательного влияния инфекции ВГВ на течение и исход беременности. Острый гепатит протекает во время беременности так же, как и у небеременных. Не отмечено повышения летальности при остром гепатите В во время беременности, а также тератогенного влияния. В то же время у беременных, перенесших острый гепатит В, чаще бывают преждевременные роды и низкий вес новорожденных, а также повышенный риск перинатального инфицирования ВГВ (около 10 % — если острый гепатит В был в I триместре, выше — если в III триместре).

Исход и осложнения беременности при хроническом гепатите в большей степени определяются тяжестью поражения печени (хронический гепатит, цирроз, декомпенсированный цирроз). И если развитие диабета беременности у HBsAg-позитивных в сравнении HBsAg-негативными пациентками происходит относительно чаще, то другие осложнения во время беременности (артериальная гипертензия, преэклампсия, необходимость кесарева сечения) наблюдаются с одинаковой частотой.

К тяжелым осложнениям беременности относятся отдельные случаи обострений хронического гепатита (ХГВ) с развитием фульминантной печеночной недостаточности.

У некоторых женщин отмечаются обострения гепатита в первые месяцы после родов. Встречаются также отдельные случаи фульминантного гепатита у детей, рожденных от женщин, больных ХГВ.

Беременные с острым гепатитом В подлежат обязательной госпитализации в инфекционные стационары, а роженицы с ХГВ и носители HBsAg — в наблюдательные родильные дома (палаты), где обеспечивается строгий противоэпидемический режим, или инфекционные стационары (в зависимости от принятой в регионе практики).

#### *Влияние беременности на течение инфекции вирусом гепатита В*

Беременность не оказывает существенного влияния на течение хронического гепатита В при компенсированном состоянии печени. Необходимо отметить, что во время беременности наблюдается, как правило, уменьшение или нормализация уровня АЛТ, в то время как уровень вирусемии может увеличиваться. Эти изменения обусловлены развитием состояния иммунной толерантности во время беременности вследствие повышенной продукции кортикостероидов, эстрогенов и прогестерона, которые оказывают иммуносупрессивное действие. После родов возможно обострение хронического гепатита с повышением уровня АЛТ и снижением вирусной нагрузки. Описано несколько случаев тяжелого обострения хронического гепатита В, в том числе с развитием фульминантной печеночной недостаточности после родов. Именно поэтому после родов необходимо тщательное динамическое наблюдение за женщинами, инфицированными ВГВ.

#### *Лечение*

Лечение беременных с хроническим гепатитом В основывается на общей оценке их здоровья, контроле биохимических показателей, степени репликативной активности вируса, УЗИ органов брюшной полости (в I триместре беременности).

С учетом отсутствия полностью безопасных во время беременности противовирусных препаратов лечение рекомендуют, только когда его возможная польза превышает потенциальный риск осложнений у плода. В настоящее время лечение возможно только при тяжелом поражении печени (наличие высокой активности воспаления, выраженный фиброз или цирроз печени) или в III триместре у матерей с высокой вирусной нагрузкой для профилактики перинатального инфицирования (рис. 8.39).

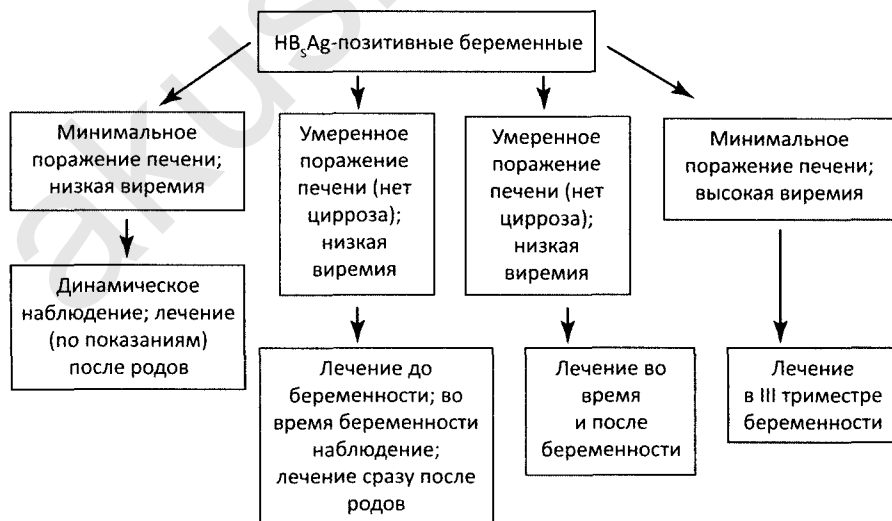


Рис. 8.39. Тактика ведения беременных с ВГВ-инфекцией (по : Абдурахманов Д. Т., 2010)

**Тактика ведения беременных с циррозом печени ВГВ-этиологии.** У этой группы беременных наблюдается высокий риск перинатальных осложнений: риск развития печеночной недостаточности во время беременности достигает в среднем 15 %, материнская смертность и перинатальная гибель плода составляет 1,8 и 5,2 % соответственно. Эти данные позволяют обосновать более раннее применение противовирусной терапии во время беременности или необходимость продолжения лечения, уже начатого до ее наступления. Если пациентка получала лечение до наступления беременности, необходимо пересмотреть применяемое лечение (это прерогатива инфекционистов).

**Тактика ведения пациенток, у которых беременность диагностирована на фоне лечения ХГВ противовирусными препаратами.** Если наступила незапланированная беременность на фоне противовирусной терапии, лечение должно быть пересмотрено. Пациентки с наличием выраженного фиброза печени должны продолжать противовирусную терапию.

Если отсутствует выраженный фиброз печени, лечение нуклеози(т)дными аналогами может быть прекращено на первые два триместра беременности и назначено вновь по показаниям (возврат виремии и ее высокий уровень) в III триместре. Если нет показаний к проведению противовирусной терапии в III триместре, то лечение может быть возобновлено после окончания грудного вскармливания ребенка.

#### *Профилактика перинатального инфицирования детей*

С целью выявления инфицирования ВГВ в соответствии с Санитарно-эпидемиологическими правилами (СП 3.1.1.2341-08 «Профилактика вирусного гепатита В») все беременные должны быть обследованы на HBsAg в I и III триместрах беременности.

При выявлении хронического гепатита В у беременной необходим мониторинг клинического состояния и биохимических показателей на протяжении всей беременности. Инфицированная беременная должна знать о возможности заражения ребенка в перинатальный период. Необходимо исключить инвазивные методы обследования из-за возможности внутриутробного инфицирования плода.

На сроке беременности 32—33 нед. необходимо, кроме биохимических показателей, определение уровня вирусной нагрузки для оценки степени риска инфицирования плода во время родов.

Согласно рекомендациям EASL (2012) показано применение противовирусных препаратов для профилактики передачи ВГВ-инфекции от матери ребенку при уровне ДНК ВГВ 106–107 МЕ/мл в III триместре беременности, особенно при наличии HBeAg-позитивного ХГВ, так как существует риск передачи инфекции новорожденному, несмотря на введение специфического иммуноглобулина и вакцины. Конкретные рекомендации по реализации различных видов терапии, лабораторному мониторингу беременной должен дать инфекционист.

В некоторых случаях при высоком уровне вирусемии возможно рекомендовать родоразрешение путем кесарева сечения.

Новорожденному в первые часы после родов необходимо введение препаратов иммуноглобулина, содержащих анти-HBs в высоком титре. В России зарегистрированы следующие специфические иммуноглобулины против ВГВ:

- антигеп, иммуноглобулин человека против гепатита В (Москва, Пермь) в ампулах по 2 мл (100 МЕ анти-HBs);
- иммуноглобулин человека нормальный, с повышенным содержанием антител к вирусу гепатита В (Санкт-Петербург), в ампулах по 2 мл (100 МЕ);
- гепатект, иммуноглобулин человека против гепатита В (Германия), в ампулах по 2 мл (100 МЕ) и 10 мл (500 МЕ).

С целью профилактики перинатального инфицирования гепатект вводят внутривенно капельно медленно (в соответствии с инструкцией по применению) из расчета на килограмм массы тела, но не меньше 100 МЕ однократно.

Одновременно рекомендуют проведение первой вакцинации против гепатита В. Вакцину вводят внутримышечно. Вакцинацию проводят по схеме 0—1—2—12.

Педиатры рекомендуют кормление грудью. Однако, если ребенок родился путем кесарева сечения и у матери определяется высокий уровень вирусной нагрузки, кормление грудью не всегда безопасно. Если женщина принимает решение о естественном вскармливании ребенка, то целесообразно рекомендовать кормление через силиконовую накладку.

Все дети от инфицированных ВГВ и больных хроническим гепатитом В женщин должны находиться на диспансерном наблюдении врачом-педиатром и инфекционистом детской поликлиники с обследованием на первом году жизни раз в три месяца, затем на втором году жизни — раз в полгода, затем — раз в год (как контактный по гепатиту В).

Если за время наблюдения выявляется инфицированность ВГВ, то ребенок наблюдается, обследуется и ведется в поликлинике как больной гепатитом В.

### **ВИРУСНЫЙ ГЕПАТИТ D**

Гепатит D (гепатит дельта, гепатит В с дельта-агентом) — вирусный гепатит с парентеральным механизмом заражения, вызываемый дефектным вирусом, репликация которого возможна только при наличии в организме HBsAg-вируса гепатита В. Протекает в виде двух клинических форм (коинфекции или суперинфекции) и характеризуется более тяжелым течением, чем другие вирусные гепатиты.

*Возбудитель* — дефектный РНК-геномный вирус рода *Deltavirus*, выделяемый только от пациентов, инфицированных вирусным гепатитом В. Вирионы вирусного гепатита D сферической формы. Вирус D не способен к самостоятельной репродукции; синтез вирусных компонентов вирусного гепатита D требует обязательного участия вируса гепатита В, в частности поверхностной оболочки (HBsAg). Дельта-вирус встраивается в HBsAg. Вирус гепатита D может успешно продолжать репликацию у людей, у которых содержание поверхностного антигена вируса гепатита В снизилось до неопределяемых уровней. Основной антиген вирусного гепатита D устойчив к нагреванию, действию кислот, многократное замораживание и оттаивание не влияют на его активность.

*Источник инфекции* — человек, больной различными формами гепатита D, особенно хронической. Пути передачи те же, что и при гепатите В, но при сексуальном контакте он передается реже, чем гепатит В. К группам риска относятся все лица, больные вирусным гепатитом В или являющиеся носителями HBsAg. Около 5 % носителей HBsAg в мире (приблизительно 15 млн чел.) инфицированы вирусом гепатита D. Особенно восприимчиво население на территориях, гиперэндемичных по вирусному гепатиту В, с высоким распространением носительства HBsAg (Средняя Азия, Молдавия и Казахстан).

Острый гепатит чаще всего развивается при HBV/HDV-коинфекции. Клинические проявления сходны с таковыми при остром гепатите В. Инкубационный период составляет от 1 до 6 мес. Преджелтушный период короче, в среднем около 5 дней. Отличием от острого гепатита В является более высокая и более длительная лихорадочная реакция, более частое появление полиморфной сыпи, суставных болей, увеличение селезенки. Желтушный период нередко имеет двухволновое течение. Несколько чаще наблюдаются фульминантные формы болезни.

При суперинфекции HDV у носителей HBsAg развивается острый гепатит D. Инкубационный период составляет 3—4 нед. Начало бурное, преджелтушный период не бо-

лее 4 дней. Характеризуется интоксикацией, диспепсическими расстройствами, часто лихорадкой и болями в правом подреберье, суставными болями, гепатолиенальным синдромом. Темная моча и ахоличный кал появляются на 2—3-й день начального периода. Желтушный период сопровождается ухудшением состояния. Течение болезни волнообразное и прогрессирующее. Выздоровление наблюдается редко.

Хронический гепатит D является основным фактором болезни при HDV/HBV-суперинфекции и может протекать различно — от бессимптомных до манифестных с быстро прогрессирующим течением болезни. Суперинфицирование гепатитом D следует подозревать у пациентов с хроническим гепатитом В, чье состояние резко ухудшается. Хронический гепатит D характеризуется быстрым развитием цирроза печени.

*Основные маркеры гепатита D:*

- IgM анти-HDV — антитела класса М к вирусу гепатита D маркируют репликацию HDV в организме;
- IgG анти-HDV — антитела класса G к вирусу гепатита свидетельствуют о возможной инфицированности HDV или перенесенной инфекции;
- HDAg-антиген вируса HDV-маркер наличия HDV в организме;
- HDV-RNA — РНК вируса HDV-маркер наличия и репликации HDV.

Острый гепатит при HDV-инфекции подтверждается выявлением в крови анти-HDV IgM, РНК HDV наряду с HBsAg.

Диагноз хронического гепатита D при лабораторном исследовании подтверждается диспротеинемией, гиперферментемией, обнаружением анти-HDV IgG. Репликативную фазу отражают РНК HDV в ПЦР или косвенно — наличие анти-HDV IgM, HDAg. При этом маркеры репликативной активности HBV (HBeAg, анти-HBc IgM, ДНК HBV) либо отсутствуют, либо обнаруживаются в низких титрах. Однако HBsAg выявляется практически у всех больных в разной концентрации.

**Лечение.** При остром гепатите D применяется такой же комплекс лечебных мероприятий, как при гепатите А и В. У больных с хроническим гепатитом D по показаниям проводится противовирусная терапия.

Правила выписки и диспансерного наблюдения такие же, как при гепатите В. Исходы острой коинфекции аналогичны таковым при остром гепатите В. При острой суперинфекции вероятность хронизации очень высокая (в связи с наличием предшествующего хронического гепатита В), летальность до 20 %.

**Инфекция, вызванная HDV при беременности.** Перинатальная передача инфекции редка и связана с репликативным гепатитом В и D у матери (вертикальная коинфекция). Частота вертикальной трансмиссии зависит от позитивности матери по HBeAg и ДНК-HBV. Принимая во внимание сопутствующую инфекцию HBV, необходимую для инфекции HDV, показатели, которые предотвращают перинатальную передачу HBV, должны также предотвратить и перинатальную передачу HDV.

Вакцинация новорожденных по схеме гепатит В + иммуноглобулин (независимо от HBV-статуса матери)! Защиты носителей HBsAg от суперинфекции не существует!

## **ВИРУСНЫЙ ГЕПАТИТ С**

Гепатит С — антропонозное вирусное заболевание с парентеральным механизмом заражения, часто протекающее с преобладанием безжелтушных форм и склонное к хронизации.

Вирус гепатита С (HCV, ВГС) — мелкий сферический вирус, имеющий белково-липидную оболочку, нуклеокапсид и одноцепочечную линейную РНК, относится к семейству *Flaviviridae*. Геном ВГС включает структурную часть (гипервариабельный регион) 5NCR, включающий *core* белок и оболочечные гликопротеины E1 и E2, и неструктурную часть 3NCR (NS2 — NS5).

Известно 6 генотипов и более 100 субтипов вируса гепатита С. В России преобладают генотипы — 1в, 2а, 3а, реже — 1а, 2в, 2с; в Санкт-Петербурге — 3а, 1в, встречаются — 1а, 2а. Вирус неустойчив к факторам внешней среды.

## ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Эпидемиология гепатита С по механизму заражения и путям реализации полностью сходна с эпидемиологией гепатита В. Источником инфекции являются больные с активным гепатитом С и латентные больные — носители вируса. Вирус гепатита С так же, как и гепатита В, обнаруживается во всех биологических жидкостях. Восприимчивость к данной инфекции различных людей неодинакова и в большой степени определяется инфицирующей дозой. Наибольшее значение в инфицировании гепатитом С имеют искусственные пути передачи возбудителя, прежде всего парентеральные манипуляции в медицинских и немедицинских целях. К первым относятся: переливания крови и ее компонентов, операции, инвазивные диагностические и лечебные манипуляции. Ко вторым: инъекционная наркомания, татуаж, пирсинг. Группу риска представляют больные, имеющие гемотрансфузии в анамнезе, больные гемофилией, пациенты гемодиализных центров, медицинских работники, а также наркоманы, использующие парентеральный путь введения наркотиков, и лица, имеющие сексуальные контакты со многими партнерами. Однако при половых контактах вероятность заражения гепатитом С гораздо меньше, чем гепатитом В, и сводится к минимальным показателям.

Инкубационный период составляет от 2 до 26 нед., в среднем — 6—8 нед. Острый гепатит С, как правило, обычно не диагностируется, так как протекает латентно. Клинически выраженные формы наблюдаются не более чем у 20 % больных. Для острого гепатита С характерны такие же изменения биохимических показателей, как при других парентеральных гепатитах. Хроническая форма заболевания развивается у 80 % перенесших острый гепатит С. Очень часто хронический гепатит (ХГС) протекает бессимптомно. Особенностью формирования ХГС является наличие у абсолютного большинства пациентов феномена мнимого выздоровления, который характеризуется нормализацией клинико-биохимических показателей вслед за острым периодом и последующим появлением гиперферментемии в различные сроки от начала болезни. Длительность такого мнимого выздоровления может быть различной — от нескольких недель до нескольких месяцев. При обследовании в этот период пациенты могут быть признаны выздоровевшими.

HCV играет определенную роль в возникновении первичного рака печени (ПРП). Вероятность развития ПРП особенно высока при одновременном инфицировании HBV и HCV.

Этиологическая верификация проводится по определению антител к HCV (анти-HCV) с помощью специальных тест-систем. Средний интервал от начала болезни до появления анти-HCV у больных составляет около 15 нед. (4—32), а от переливания крови до появления анти-HCV проходит около 22 нед. (10—30). Персистенция анти-HCV у перенесших гепатит С составляет в среднем 4 года. Анти-HCV у больных ХГС выявляются пожизненно. Обнаружение анти-HCV в сыворотке крови человека представляет безусловную диагностическую ценность и позволяет предположить наличие инфекции у пациента.

Второй метод — определение РНК HCV в сыворотке крови методом ПЦР. Наличие РНК HCV указывает на активность процесса, но не на форму заболевания (острая или хроническая). РНК вируса в сыворотке крови может определяться на 7—21-й день от момента инфицирования.

При этиологической расшифровке гепатита С обязательно проводится определение генотипа вируса. Генотипирование осуществляется однократно, так как генотип в процессе развития заболевания не меняется.

**Хронический гепатит С и беременность.** Наиболее значимыми факторами риска инфицирования ВГС становятся инъекционная наркомания, немедицинские манипуляции с повреждением кожных покровов (татуировки, пирсинг), инфицирование половым путем. Это обуславливает увеличение частоты инфекции ВГС среди лиц молодого репродуктивного возраста. В отсутствие специфических методов профилактики гепатита С передача ВГС от матери ребенку приобретает все большее значение в структуре факторов риска инфицирования и является в настоящее время основной причиной хронического гепатита С у детей.

Частота выявления антител к ВГС (анти-ВГС) у беременных отражает распространенность инфекции ВГС в соответствующих регионах мира и колеблется от 1—2,5 % (в странах Западной Европы, США, Японии и Австралии) до 10 % и выше в некоторых странах Африки и Ближнего Востока. Более высокая частота гепатита С регистрируется среди беременных в группах риска. Так, среди инфицированных ВИЧ она составляет до 50 %.

Признано целесообразным проведение обязательного скрининга на анти-ВГС среди беременных в группах риска. К ним относят женщин, имеющих в анамнезе переливания крови и ее продуктов, внутривенное употребление наркотиков, татуировки, пирсинг, женщин, инфицированных ВИЧ или вирусом гепатита В, а также имеющих половых партнеров, инфицированных ВИЧ или вирусами гепатита, кроме того, больных отделений гемодиализа и перенесших трансплантацию органов, женщин, у которых выявляется повышение активности сывороточных аминотрансфераз, медицинских работников, имеющих контакт с кровью.

Даже в развитых странах лишь у  $1/4$ — $1/3$  молодых женщин диагноз гепатита С устанавливается до беременности, у большинства — во время беременности или позже. Поэтому проведение скринингового тестирования молодых женщин, планирующих беременность, является необходимой диагностической процедурой, которая позволит проводить противовирусное лечение до беременности и тем самым снижать частоту перинатальной инфекции ВГС у детей.

**Влияние беременности на течение хронического гепатита С.** Беременность у больных ХГС не оказывает неблагоприятного влияния на течение и прогноз заболевания печени. Свойственное беременности повышение уровня эстрогенов может провоцировать появление или вызывать обострение признаков холестаза у больных ХГС. Признаки холестаза исчезают (или возвращаются к исходному уровню) в первые дни после родов.

Длительность течения гепатита С с формированием цирроза печени в среднем через 20—30 лет после инфицирования обуславливает редкость цирроза печени в исходе гепатита С у женщин детородного возраста. Тем не менее заболевание на стадии цирроза может быть впервые диагностировано во время беременности.

Риск для матери, связанный с развитием таких осложнений, как кровотечение из варикозно расширенных вен пищевода, печеночная недостаточность и энцефалопатия, зависит от исходной (до беременности) степени компенсации печеночного процесса и выраженности портальной гипертензии. В отсутствие признаков печеночно-клеточной недостаточности и выраженной портальной гипертензии беременность не представляет риска для матери и не влияет на течение и прогноз заболевания. Наличие выраженной портальной гипертензии (варикозное расширение вен пищевода > 2-й степени, особенно на фоне воспалительных и трофических изменений слизистой

пищевода) создает повышенный риск развития кровотечения из варикозно расширенных вен пищевода. Он достигает 25 % в конце II — начале III триместра беременности, что связывают с максимальным в этот период увеличением объема циркулирующей крови. Материнская смертность при развитии кровотечения из варикозно расширенных вен пищевода достигает 50 %.

Наличие признаков выраженной портальной гипертензии и/или печеночно-клеточной недостаточности является противопоказанием к вынашиванию беременности. Прерывание ее должно быть рекомендовано на ранних сроках (до 12 нед.).

Учитывая особенности течения гепатита С у беременных, проведение противовирусной терапии не рекомендуется во время беременности.

**Влияние ВГС-инфекции на течение и исходы беременности.** Наличие у матери инфекции ВГС не влияет на репродуктивную функцию и течение беременности, не увеличивает риск врожденных аномалий плода и мертворождений. Наличие признаков высокой активности печеночного процесса (и холестаза), а также стадии цирроза печени увеличивает частоту недонашивания беременности и гипотрофии плода. Высокий риск мертворождения связан с развитием таких осложнений цирроза печени у матери, как кровотечение из варикозно расширенных вен пищевода, печеночная недостаточность.

## ЛЕЧЕНИЕ

Лечение ВГС во время беременности может оказать неблагоприятное влияние на плод. В случаях наступления беременности на фоне терапии интерферонами не имеется абсолютных показаний к ее прерыванию, но лечение должно быть прекращено. Применение рибавирина противопоказано во время беременности, а зачатие рекомендуется не ранее чем через полгода после курса лечения. Применение ИФН и рибавирина не рекомендовано и в III триместре беременности для профилактики инфицирования плода.

**Передача ВГС от матери ребенку в перинатальном периоде.** Частота перинатального инфицирования ребенка колеблется от 3 до 10 %, составляя в среднем 5 %. Передача вируса от матери ребенку может происходить во время беременности, во время родов и после родов (при уходе за ребенком, грудном вскармливании). Основное значение имеет инфицирование во время родов и внутриутробное инфицирование, тогда как роль инфицирования после родов крайне мала.

В качестве косвенного подтверждения наличия внутриутробного инфицирования выступает факт отсутствия убедительных доказательств влияния способа родоразрешения (плановое кесарево сечение или роды через естественные родовые пути) на частоту перинатального инфицирования.

В то же время обнаружение РНК ВГС в сыворотке крови новорожденного в первые часы после рождения может отражать пассивное попадание материнского вируса в кровь плода во время родов, а не активность внутриутробно приобретенной инфекции ВГС. Вирусемия после рождения ребенка, как правило, имеет низкий уровень и нередко носит транзитный характер.

Основными механизмами инфицирования во время родов считают так называемые материнско-плодовые инфузии через пупочную вену в результате разрыва мелких сосудов плаценты, а также попадание крови матери на поверхностные ссадины плода во время его прохождения через родовые пути.

Материнские анти-ВГС могут предотвращать развитие хронической инфекции ВГС у ребенка, снижая количество инфицирующих вирусных частиц. Кроме того, материнские анти-ВГС у новорожденных от матерей, имеющих РНК ВГС в сыворотке крови, исчезают в более поздние сроки, чем у детей, матери которых не имеют РНК ВГС.



Влияние генотипа ВГС на риск перинатального инфицирования ребенка не доказано. Не доказана корреляция риска инфицирования ребенка с длительностью хронического гепатита и уровнем АЛТ у матери.

У женщин, инфицированных ВГС и ВИЧ, риск инфицирования ребенка выше в 3—5 раз, чем при моноинфекции ВГС. Высокий риск инфицирования ВГС при наличии сочетанной ВГС/ВИЧ-инфекции у матери связан с характерным для таких больных высоким уровнем вирусемии в условиях ВИЧ-обусловленной иммуносупрессии. Проведение антиретровирусной терапии во время беременности снижает активность ВИЧ-инфекции и опосредованно (через уменьшение выраженности иммуносупрессии) активность репликации ВГС.

Частота инфицирования детей от матерей, страдающих наркоманией (независимо от уровня вирусемии и в отсутствие ВИЧ-инфекции), более высока, чем у женщин, не использующих наркотики.

Известно, что женский пол плода ассоциируется с более высокой частотой перинатальной инфекции ВГС, чем мужской.

Длительность гестационного периода не влияет на риск перинатальной инфекции ВГС: у доношенных (> 36 нед.) и недоношенных (< 36 нед.) детей наблюдается одинаковая частота инфицирования.

Не установлено влияния способа родоразрешения (через естественные родовые пути или кесарево сечение) на частоту инфицирования ребенка. В то же время доказано, что у матерей с коинфекцией ВГС и ВИЧ плановое кесарево сечение снижает риск инфицирования ВГС и ВИЧ, в связи с чем у таких беременных выбор способа родоразрешения (только плановое кесарево сечение) основывается исключительно на ВИЧ-статусе.

Решение о проведении планового кесарева сечения у беременных с гепатитом С основывается главным образом на акушерских показаниях, оценке сопутствующих заболеваний, хотя в конкретных случаях рекомендуют учитывать наличие высокого уровня вирусемии ВГС и многоплодной беременности.

Инвазивные диагностические методы исследования во время беременности (амниоцентез, биопсия хориона и др.) могут быть причиной инфицирования ребенка. Имеются единичные наблюдения перинатальной передачи ВГС от матерей, подвергавшихся инвазивным пренатальным методам исследования.

Рекомендуется избегать инвазивных диагностических процедур у беременных с инфекцией ВГС. При необходимости проведения амниоцентеза важно исключить возможность прохождения иглы через плаценту.

Использование электродов на голове ребенка во время родов для мониторинга сердцебиения плода может повреждать кожу и повышать риск инфицирования ВГС.

Длительность течения безводного периода родов (более 6 ч с момента разрыва плодного пузыря до окончания второго периода родов) повышает риск инфицирования ребенка. Это может быть связано как с большей травматичностью родов, так и развитием материнско-плодовых инфузий через пупочную вену в результате происходящей отслойки плаценты. В пользу этого свидетельствует более частое инфицирование второго плода при двуплодной беременности, что обосновывают рекомендации проведения планового кесарева сечения при многоплодной беременности у инфицированных ВГС женщин.

Применение акушерских щипцов в родах ассоциируется со значительным (в 3 раза) повышением риска развития инфекции ВГС у ребенка, что связано как с повреждением кожи плода, так и с более значительным кровотечением у матери (перинеотомия,

разрывы промежности и повреждения влагалища). При наличии акушерских показаний к ускорению родоразрешения предпочтительнее проведение кесарева сечения, чем применение акушерских щипцов.

РНК ВГС может обнаруживаться в очень низких количествах в молозиве и грудном молоке инфицированных ВГС матерей. Несмотря на то что риск инфицирования при грудном вскармливании не исключается, рекомендуют не запрещать грудное вскармливание. Однако у женщин с коинфекцией ВГС и ВИЧ, вскармливающих детей грудью, частота инфицирования ВГС новорожденных значимо выше, чем при искусственном вскармливании. Для таких женщин действуют рекомендации, разработанные для ВИЧ-инфицированных, запрещающие грудное вскармливание новорожденных.

**Перинатальная инфекция ВГС у детей.** У всех новорожденных от инфицированных ВГС матерей в сыворотке крови обнаруживаются материнские анти-ВГС, проникающие через плаценту. Материнские антитела исчезают в течение первого года жизни, но могут выявляться до 1,5 года.

РНК ВГС обнаруживается примерно у 70 % инфицированных новорожденных через месяц и у 90 % новорожденных — через 3 мес. после рождения. Стойкая вирусемия сопровождается последующей продукцией собственных анти-ВГС.

Диагноз инфекции ВГС у новорожденных не может быть основан на обнаружении анти-ВГС в течение первых 1,5 года жизни, а также на выявлении повышенной активности сывороточных аминотрансфераз.

Ранний диагноз инфекции ВГС у новорожденных может быть основан на выявлении РНК ВГС (первое исследование проводится в период от 3- до 6-месячного возраста), но он должен быть обязательно подтвержден повторным обнаружением РНК ВГС (в связи с возможностью транзиторного характера вирусемии), а также выявлением анти-ВГС в возрасте старше 18 мес.

У большинства инфицированных в перинатальном периоде детей развивается хронический гепатит, характеризующийся, как правило, латентным течением и низкой активностью при морфологическом исследовании; внепеченочные поражения обнаруживаются редко. У большинства детей наблюдается низкая частота появления клинико-лабораторных признаков хронического гепатита С в первые 10—15 лет жизни. Примерно у 20 % детей отмечается спонтанное исчезновение вирусемии, у 50 % — признаки хронической бессимптомной инфекции, характеризующейся нормальным уровнем активности сывороточных аминотрансфераз и непостоянной вирусемией, и у 30 % — признаки активной хронической инфекции — стойкая вирусемия, повышение активности аминотрансфераз. У большинства детей с самопроизвольным клиренсом РНК ВГС отмечено длительное сохранение анти-ВГС в сыворотке крови и лишь у незначительной их части анти-ВГС перестают определяться.

Считается, что у инфицированных в перинатальном периоде детей не наблюдается развития цирроза и гепатоцеллюлярной карциномы до достижения ими взрослого возраста.

В связи с тем что суперинфекция вирусами гепатита А или В может ухудшить прогноз инфекции ВГС, у инфицированных ВГС детей должна быть проведена вакцинация от гепатита А и В.

Таким образом, инфекция ВГС не снижает репродуктивную функцию и не рассматривается в качестве противопоказания к зачатию и вынашиванию беременности.

Беременность может представлять риск для матери только в редких случаях ее развития на стадии цирроза печени с наличием печеночно-клеточной недостаточности и/или выраженной портальной гипертензии, когда рекомендуется прерывание беременности на ранних ее сроках.

Основной риск для ребенка связан с возможностью инфицирования ВГС и развития хронического гепатита С. Риск инфицирования составляет в среднем около 5 % и зависит от значительного числа факторов.

До настоящего времени способы лечения инфекции ВГС во время беременности и способы профилактики перинатального инфицирования плода не разработаны.

Наиболее целесообразным для снижения риска перинатального инфицирования и заболеваемости ГС у детей является скрининговое обследование на анти-ВГС женщин, планирующих беременность.

Женщины с инфекцией ВГС должны быть информированы о риске инфицирования ребенка и развития у него заболевания печени. Противовирусное лечение гепатита С должно быть им рекомендовано еще до планирования беременности.

## ■ ЭНТЕРОВИРУСНАЯ (НЕПОЛИО) ИНФЕКЦИЯ

Энтеровирусная инфекция (ЭВИ) — заболевание, вызываемое вирусами рода *Enterovirus*.

Обследование на энтеровирусную инфекцию регламентировано Санитарно-эпидемиологическими правилами СП 3.1.2950-11 «Профилактика энтеровирусной (неполио) инфекции». В данном документе скрининг женщин, планирующих беременность, и беременных не предусмотрен, обследование проводится по факту наличия клинической картины заболевания или в очагах у контактных лиц.

В целом до сегодняшнего дня проблема ЭВИ у беременных остается недостаточно изученной.

В большинстве случаев ЭВИ у новорожденных является результатом заражения во время родов (контакт с материнской кровью, секретами урогенитального тракта — врожденная ЭВИ) или постнатально (фекально-оральный или воздушно-капельный механизмы — приобретенная ЭВИ). В некоторых случаях наблюдается врожденная ЭВИ вследствие трансплацентарной передачи с развитием клиники болезни в первые часы жизни ребенка.

Во время беременности частота передачи энтеровирусов от матери плоду составляет от 30 до 50 %, заражение происходит обычно в процессе родов (заглатывание материнских секретов). Примерно у 70 % матерей, родивших инфицированных детей, наблюдалось лихорадочное заболевание в последнюю неделю беременности. Считается, что дети, клиническая картина ЭВИ у которых развилась в течение первых двух суток жизни, заразились трансплацентарно, хотя возможно, что и при развитии ЭВИ у ребенка на третьи сутки жизни микроорганизм также попал к плоду через плаценту. Факторами риска тяжелого заболевания в перинатальном периоде являются ранний возраст, недоношенность, наличие заболевания у матери незадолго до родов, отсутствие нейтрализующих антител к данному серотипу возбудителя, мультиорганность поражений.

В данный род входит семейство *Picornoviridae*, которое, в свою очередь, включает 5 видов неполиомиелитных энтеровирусов, а именно *Enterovirus A, B, C, D, E*.

В состав вида А входят вирусы Коксаки А2—8, 10, 12, 14, 16 и энтеровирус 71. Вид *Enterovirus B* является самым многочисленным и включает все вирусы Коксаки В и ЕСНО, за исключением ЕСНО 1, а также вируса Коксаки А9 и энтеровирусов 69, 73, 77, 78-го типов. Вид *Enterovirus C* объединяет оставшихся представителей вирусов Коксаки А, в том числе 1, 11, 13, 15, 17—22, 24-го типов. Виды *Enterovirus D* и *E* сравнительно

немногочисленны. Кроме того, в состав рода входит значительное количество неклассифицируемых энтеровирусов. Полиовирусы по данной классификации составляют отдельный вид в составе рода *Enterovirus*.

Энтеровирусная инфекция — антропоноз, источник инфекции — больной человек. Пути передачи — водный, пищевой, вертикальный. Высокий риск врожденной энтеровирусной инфекции, как правило, определяется наличием у женщины персистентной формы энтеровирусной инфекции. С врожденной энтеровирусной инфекцией связывают синдром внезапной детской смерти.

Патогенез и патоморфология врожденной ЭВИ нуждаются в дальнейшем детальном изучении.

Новорожденные и дети младшего возраста представляют группу особого риска по заражению энтеровирусными инфекциями. У значительной их части энтеровирусная инфекция протекает бессимптомно, но иногда клинические проявления имеются. Заражение детей может происходить трансплацентарно; во время родов при контакте с контаминированными материнскими кровью, калом, вагинальными выделениями; во время пребывания в стационаре при контакте с больными новорожденными и персоналом больницы. Также заражение энтеровирусами может произойти при грудном вскармливании.

Энтеровирусы могут быть одной из причин сепсиса у детей в возрасте до 3 мес. (энтеровирусная РНК была обнаружена у 25 % детей, госпитализированных с подозрением на сепсис).

В редких случаях заболевание протекает быстро, оно крайне тяжело и заканчивается смертью ребенка с картиной некроза печени и поражением легких, сердца, поджелудочной железы и мозга. Тяжесть течения инфекции определяется исходным состоянием здоровья ребенка, уровнем материнских антител, индивидуальными особенностями иммунной системы, а также вирулентностью возбудителя.

Энцефаломиокардит новорожденных вызывается вирусами Коксаки В2—В5. Описаны небольшие вспышки заболевания. Характеризуется тяжелым течением и высокой летальностью (до 60—80 %). Основными симптомами являются лихорадка, повышенная сонливость, судороги, цианоз, желтуха, тахикардия, расширение границ сердца, коллапс, геморрагии, увеличение печени и селезенки, диарея.

Врожденная Коксаки-вирусная инфекция обусловлена вертикальной передачей вирусов данной группы. Источником инфекции, диагностируемой у значительной части новорожденных с врожденными пороками развития и тяжелой перинатальной патологией, как правило, является мать с персистентной формой данной инфекции.

Вирусы Коксаки А и В обнаруживаются у 68—75,4 % женщин с осложненным течением беременности в околоплодных водах и плаценте, тканях плода в случае самопроизвольного выкидыша на фоне обострения пиелонефрита. В ряде работ указывается на то, что внутриутробная Коксаки-вирусная инфекция является причиной вторичных врожденных иммунодефицитных состояний у детей, а также некоторых аллергических заболеваний.

## ДИАГНОСТИКА

Диагностика врожденной энтеровирусной инфекции включает выделение вируса из клинического материала (кровь, фекалии, ликвор) на культурах чувствительных клеток; обнаружение *in situ* энтеровирусных антигенов методами иммуногистохимии (иммунофлюоресцентный и иммунопероксидазный анализы); выявление генома вирусов в полимеразной цепной реакции со стадией обратной транскрипции.

Серологические методы для диагностики врожденной энтеровирусной инфекции применяются реже в силу сниженной продукции ребенком собственных IgM, длительной персистенцией материнских IgG.

В настоящее время в качестве противовирусных средств в основном используются препараты альфа-интерферонов (альфа-2а, альфа-2в), как естественных, так и рекомбинантных.

Показана клиническая эффективность иммуноглобулинов в неонатальной практике у новорожденных с неонатальным сепсисом при врожденной энтеровирусной инфекции, у которых отсутствовали антитела к вирусам.

Специфическая профилактика ЭВИ (неполио) не разработана.

akusher-lib.ru

## ЛИТЕРАТУРА

1. Вакцинопрофилактика : лекции для практических врачей / под ред. Ю. В. Лобзина. — СПб. : Литография, 2013. — 285 с.
2. Васильев В. В., Мурина Е. А., Сидоренко С. В. [и др.]. Парвовирусная (В19V) инфекция у беременных и детей раннего возраста // Журнал инфектологии. — 2011. — Vol. 3, № 4. — С. 26—33.
3. Ветряная оспа у взрослых // Национальные клинические рекомендации [Электронный ресурс]. — Режим доступа: [http://193.232.7.120/feml/clinical\\_ref/0001400672S/HTML](http://193.232.7.120/feml/clinical_ref/0001400672S/HTML) (Дата обращения: 14.01.2017).
4. Диагностика, лечение и профилактика врожденной инфекции, вызванной парвовирусом В19V // Национальные клинические рекомендации [Электронный ресурс]. — Режим доступа: [http://193.232.7.120/feml/clinical\\_ref/0001426248S/HTML](http://193.232.7.120/feml/clinical_ref/0001426248S/HTML) (Дата обращения 15.10.2016).
5. Дудина К. Р. Парвовирусная 19 инфекция и ее клинические проявления / К. Р. Дудина, О. О. Знойко, Н. Д. Ющук // Тер. архив. — 2007. — Т. 79, № 11. — С. 75—78.
6. Курцер М. А. Неиммунная водянка плода: диагностика и тактика / М. А. Курцер, В. А. Гнетецкая, О. Л. Мальмберг [и др.] // Акушерство и гинекология. — 2009. — № 2. — С. 37—40.
7. Куюмчян С. Х., Васильев В. В., Алексеева Н. П. Факторы риска и прогноз развития некоторых актуальных врожденных (внутриутробных) инфекций // Журнал инфектологии. — 2016. — Vol. 8, № 1. — С. 38—44.
8. Ивашкин В. Т., Ющук Н. Д., Маевская М. В. [и др.]. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации и Российского общества по изучению печени по диагностике и лечению взрослых больных гепатитом В // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии. — 2014. — № 3. — С. 58—88.
9. Матвеев В. А. Клинико-лабораторная характеристика В19 парвовирусной инфекции / В. А. Матвеев, Н. В. Процаева, Е. О. Самойлович [и др.] // Инфекционные болезни. — 2008. — Т. 6, № 3. — С. 33—37.
10. Мурина Е. А., Васильев В. В., Осипова З. А. [и др.]. Результаты вирусологического наблюдения за внутриутробными инфекциями в Санкт-Петербурге // Журнал инфектологии. — 2014. — Vol. 6, № 4. — С. 62—68.
11. Неверов В. А. Герпесвирусные инфекции, вызываемые лимфотропными вирусами (EBV, CMV, HHV-6, HHV-7, HHV-8) / В. А. Неверов, Т. П. Демиденко, В. В. Васильев ; под ред. Ю. В. Лобзина. — СПб. : Радуга, 2016. — 51 с.
12. Приказ Министерства здравоохранения РФ от 1 ноября 2012 г. № 572н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю „акушерство и гинекология“ (за исключением использования вспомогательных репродуктивных технологий)» [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <http://www.gosminzdrav.ru/documents/5828-prikaz-minzdrava-rossii-ot-12-noyabrya-2012g-572n>.
13. Санитарно-эпидемиологические правила СП 3.1.1.2341-08 «Профилактика вирусного гепатита В».
14. Санитарно-эпидемиологические правила СП 3.1.3112-13 «Профилактика вирусного гепатита С».

15. Филатова Е. В. Определение маркеров парвовируса В19 в крови доноров / Е. В. Филатова, Н. В. Зубкова, Н. А. Новикова [и др.] // Журнал микробиологии. — 2010. — № 5. — С. 67—70.
16. Чуйкова К. И., Ковалева Т. А., Евтушенко И. Д. Хронические вирусные гепатиты В и С во время беременности (стратегия минимизации риска вертикальной передачи) // Лечащий врач. — 2009. — № 11. — С. 68—71.
17. Ющук Н. Д. Рекомендации по диагностике и лечению взрослых больных гепатитом С / Н. Д. Ющук, В. Т. Ивашкин, К. В. Жданов [и др.]. — М., 2013. — 64 с.
18. Bissel S. J. Coxsackievirus B4 myocarditis and meningoencephalitis in newborn twins / S. J. Bissel, C. C. Winkler, J. DeTondo // Neuropathology. — 2014 Oct. — Vol. 34, № 5. — P. 429—437.
19. Bonvicini F., Bua G., Gallinella G. Parvovirus B19 infection in pregnancy-awareness and opportunities // Curr Opin Virol. — 2017 Dec. — Vol. 27. — P. 8—14. doi: 10.1016/j.coviro.2017.10.003. Epub 2017 Nov 6.
20. Bozzo P. Vaccination during pregnancy / P. Bozzo, A. Narducci, A. Einarson // Can. Fam. Physician. Einarson A. — 2011. — Vol. 57, № 5. — P. 555—557.
21. Crane J. Parvovirus B19 infection in pregnancy / J. Crane, W. Mundle, I. Boucoiran; Maternal Fetal Medicine Committee, R. Gagnon, E. Bujold, M. Basso [et al.] // J Obstet Gynaecol. Can. — 2014. — Vol. 36, № 12. — P. 1107—1116.
22. Daley A. J. Varicella and the pregnant woman: prevention and management / Daley A. J., Thorpe S., Garland S. M. // Aust. N.Z. J. Obstet. Gynaecol. — 2008. — Vol. 48, № 1. — P. 26—33.
23. Elnifro E. Seroprevalence of parvovirus B19 among pregnant women in Tripoli, Libya / E. Elnifro, A. K. Nisha, M. Almabsoot [et al.] // J. Infect. Dev. Ctries. — 2009. — Vol. 3. — P. 218—220.
24. Enders M. Current epidemiological aspects of human parvovirus B19 infection during pregnancy and childhood in the western part of Germany / M. Enders, A. Weidner, G. Enders // Epidemiol. Infect. — 2007. — Vol. 135. — P. 563—569.
25. Lassen J. Parvovirus B19 infection in pregnancy and subsequent morbidity and mortality in offspring / J. Lassen, P. Bager, J. Wohlfahrt [et al.] // Int J Epidemiol. — 2013. — Vol. 42, № 4. — P. 1070—1076.
26. Lindenburg I. T. Long-term neurodevelopmental and cardiovascular outcome after intrauterine transfusions for fetal anaemia: a review / I. T. Lindenburg, van J. M. Klink, V. E. Smits-Wintjens [et al.] // Prenat Diagn. — 2013. — Vol. 33, № 9. — P. 815—822.
27. Matsuda H. Intrauterine therapy for parvovirus B19 infected symptomatic fetus using B19 IgG-rich high titer gammaglobulin / H. Matsuda, K. Sakaguchi, T. Shibasaki [et al.] // J. Perinat. Med. — 2005. — Vol. 33, № 6. — P. 561—563.
28. Méreaux J. L'infection à entérovirus durant la grossesse : une cause sous-estimée de complications fœtale et néonatale? / J. Méreaux, O. Picone, C. Vauloup-Fellous [et al.] // Gynécologie Obstétrique Fertilité & Sénologie. — 2017. — Vol. 45. — 4. — P. 231—237.
29. Morgan-Capner P. Guidelines on the management of, and exposure to, rash illness in pregnancy (including consideration of relevant antibody screening programmes in pregnancy) / P. Morgan-Capner, N. S. Crowcroft // Commun. Dis. Public Health. — 2002. — Vol. 5. — P. 59—71.

30. *Muehlenbachs A.* Tissue tropism, pathology and pathogenesis of enterovirus infection / A. Muehlenbachs, J. Bhatnagar, S. R. Zaki // *J Pathol.* — 2015 Jan. — Vol. 235, № 2. — P. 217—28.
31. *Nagel H. T.* Long-term outcome after fetal transfusion for hydrops associated with parvovirus B19 infection / H. T. Nagel, T. R. de Haan, F. P. Vandebussche [et al.] // *Obstet. Gynecol.* — 2007. — Vol. 109. — P. 42—47.
32. *Ornoy A.* Parvovirus B19 infection during pregnancy and risks to the fetus / A. Ornoy, Z. Ergaz // *Birth Defects Res.* — 2017 Mar. — Vol. 109.— № 5 : 311—323.
33. *Qiu J., Söderlund-Venermo M., Young N. S.* Human Parvoviruses // *Clinical Microbiology Reviews.* — 2017. — 43—113.
34. *Simms R. A.* Management and outcome of pregnancies with parvovirus B19 infection over seven years in a tertiary fetal medicine unit / R. A. Simms, R. E. Liebling, R. R. Patel [et al.] // *Fetal Diagn. Ther.* — 2009. — Vol. 25. — P. 373—378.
35. *Stelma F. F.* Occupational risk of human cytomegalovirus and parvovirus B19 infection in female day care personnel in the Netherlands; a study based on seroprevalence / F. F. Stelma, A. Smismans, V. J. Goossens [et al.] // *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* — 2009. — Vol. 28. — P. 393—397.
36. *Waring G. J.* Parvovirus B19 infection: Timely diagnosis in pregnancy essential // *Case Rep. Womens Health.* — 2018. — Vol. 18. — P. e00057. doi: 10.1016/j.crwh.2018.e00057. eCollection 2018 Apr.
37. *Zavattoni M.* Diagnostic and prognostic value of molecular and serological investigation of human parvovirus B19 infection during pregnancy / M. Zavattoni, S. Paolucci, A. Sarasini [et al.] // *New Microbiol.* — 2016 Jul. — Vol. 39, № 3. — P. 181—185.



## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Возвращаясь к комплексной оценке проблемы инфекционной патологии в акушерстве, следует, вероятно, еще раз подчеркнуть ее сложность, многообразие и мультидисциплинарность.

Можно только приветствовать все более широкое распространение в нашей стране передовых технологий оказания медицинской помощи в этой области и расширяющееся общение врачей различных специальностей на платформах научных мероприятий.

Одним из проявлений потребности в изучении, анализе и учете мнений различных специалистов служит представленное руководство. Авторы считают весьма полезным и перспективным опыт взаимного научно-практического обогащения, полученный в ходе работы над его созданием, и будут признательны читателям за возможные предложения, пожелания и замечания.

akusher-lib.ru

**И Н Ф Е К Ц И И  
В А К У Ш Е Р С Т В Е**

*Руководство для врачей*

Редактор *Закревская Е.*

Корректор *Дич Т. А.*

Компьютерная верстка и дизайн *Габерган Е. С.*

Подписано в печать 08.07.2019. Формат 70 × 100<sup>1/16</sup>.

Печ. л. 25. Тираж 1500 экз. Заказ № 19135.

ООО «Издательство „СпецЛит“».

190103, Санкт-Петербург, 10-я Красноармейская ул., 15

Тел.: (812) 495-36-09, 495-36-12

<http://www.speclit.spb.ru>.

Отпечатано в типографии ООО «ЛД-ПРИНТ»

196644, Санкт-Петербург, Колпинский р-н, пос. Саперный,

территория предприятия «Балтика», д. б/н, лит. Ф.

ISBN 978-5-299-00967-5



9 785299 009675

akusher-lib.ru