

КЛИНИЧЕСКАЯ ПАТОЛОГИЯ БЕРЕМЕННОСТИ И НОВОРОЖДЕННОГО

*Под редакцией
М.Н. Кочи, Г.Л. Гилберт, Дж. Б. Брауна*

Перевод с английского
И. И. Хомутовой



Москва · Медицина · 1986

The Clinical Pathology of Pregnancy and the Newborn Infant

Maurice N. Cauchi MD, MSc, PhD, MRCPATH, FRCPA

Head, Section of Haematology and Immunology, Department of Pathology, The Royal Women's Hospital, Melbourne; Senior Associate, Department of Pathology and Department of Obstetrics and Gynaecology, University of Melbourne; Associate, Department of Pathology and Immunology, Monash University

Gwendolyn L. Gilbert MB, BS, FRACP, FRACPA

Head, Section of Microbiology, Department of Pathology, The Royal Women's Hospital, Melbourne; Senior Associate, Department of Microbiology and Department of Obstetrics and Gynaecology, University of Melbourne

James B. Brown MSc, PhD, FRACOG

Professor, Department of Obstetrics and Gynaecology, The Royal Women's Hospital, University of Melbourne

With a Foreword by Roger Pepperell

Professor of Obstetrics and Gynaecology
The Royal Women's Hospital, Melbourne



Edward Arnold

ББК 51.1(2)4

К49

УДК 618.3+616-053.31

Клиническая патология беременности и новорожденного:
К49 Пер. с англ./Под ред. М. Н. Кочи, Г. Л. Гилберт, Дж. Б. Брауна. — М.: Медицина, 1986. — 448 с.: ил.

В пер.: 2 р. 90 к. 8000 экз.

Цель настоящей монографии — ознакомить врачей с последними достижениями в области клинической патологии беременной и новорожденного, в частности с новейшими тестами и методиками пренатальной диагностики. Рассмотрена роль гормонов в фетоплацентарной системе. Описаны анемия беременной и новорожденного, нарушения коагуляции белков крови у беременной некоторые трансплацентарные инфекции во время беременности в послеродовом периоде, перинатальный сепсис, представлены данные по иммунологии беременной и новорожденного.

Для акушеров, гинекологов, неонатологов, педиатров.

К $\frac{4123000000-292}{039(01)-86}$ 227-86

ББК 51.1(2)4

© M. N. Cauchi, G. L. Gilbert & J. B. Brown, 1984

© Перевод на русский язык. Издательство «Медицина», Москва, 1986

«Эта книга была впервые опубликована на английском языке фирмой „Эдвард Арнольд“, 41 Bedford Square, London WC 1B 3DQ»

Вступление	10
Предисловие	11
1. Физиология беременной и новорожденного <i>М. А. Смит (M. A. Smith)</i>	12
Введение	12
Беременность	13
Изменения в системе кровообращения	13
Функция почек	14
Белки плазмы крови	16
Метаболизм липидов	17
Функция печени	17
Содержание глюкозы в крови	18
Новорожденный	19
Изменения в системе кровообращения	19
Углеводный обмен	20
Электролиты сыворотки крови	21
Билирубин сыворотки крови	21
Список литературы	22
2. Гормоны во время беременности, их определение и использование для оценки функции фетоплацентарной системы <i>Дж. Б. Браун (J. B. Brown)</i>	23
Введение	23
Нормальный менструальный цикл и цикл зачатия	23
Беременность	24
Хорионический гонадотропин человека	24
Эстрогены	28
Прогестерон	36
Плацентарный лактоген	37
Другие специфические белки беременности	38
Плацентарные нагрузочные пробы	38
Применение гормональных исследований в ранние периоды беременности	40
Определение эстриола как тест функционального состояния фетоплацентарной системы в III триместре беременности	43
Функция эстриола во время беременности	46
Роль гормонов в возникновении родовой деятельности	46
Послеродовой период и лактация	46
Список литературы	48
3. Пренатальная диагностика патологии плода <i>А. Дж. Эндрюс, М. Н. Кочи, Г. Л. Гилберт, Д. Л. Хэй, И. И. Круминс, М. Б. Смит (A. G. Andrews, M. N. Cauchi, G. L. Gilbert, D. L. Hay, E. I. Krumins, M. B. Smith)</i>	49
Введение	49
Методики получения плодного материала	49
Показания к пренатальной диагностике	50
Альфа-фетопротеин	52
Оценка степени зрелости легких плода	57

Зрелость легких при патологических состояниях	64
Другие методы определения сурфактанта в амниотической жидкости	65
Пренатальная диагностика гемоглинопатий	67
Диагностика гемофилии методом фетоскопического исследования в ранние сроки беременности	70
Цитогенетика в клинической практике	72
Пренатальная диагностика внутриутробной инфекции	86
Список литературы	88
4. Анемия беременных М. Н. Кочи (М. N. Cauchi)	89
Введение	89
Дефицит железа во время беременности	91
Дефицит фолиевой кислоты и витамина В ₁₂ во время беременности	94
Постгеморрагическая анемия	98
Гемолитическая анемия во время беременности	99
Талассемии	105
Другие формы гемолитической анемии во время беременности	112
Редко встречающиеся причины анемии беременных	114
Список литературы	116
5. Анемия новорожденного М. Н. Кочи (М. N. Cauchi)	117
Введение	117
Физиологическая анемия у доношенных и недоношенных новорожденных	121
Врожденные нарушения эритропоэза	124
Гемолитические анемии у новорожденных в результате дефектов оболочки эритроцитов	125
Наследственная гемолитическая анемия в результате дефицита ферментов	129
Гемоглинопатии новорожденного	138
Алиментарные анемии	140
Другие причины анемии новорожденных	142
Синдром полицитемии и повышенной вязкости крови у новорожденного	146
Список литературы	149
6. Нарушения свертывания крови у беременных М. Н. Кочи (М. N. Cauchi)	150
Нормальный механизм гемостаза	150
Система свертывания крови при нормальной беременности	154
Геморрагическая патология во время беременности: тромбоцитопения	156
Геморрагическая патология во время беременности: приобретенные нарушения свертывания крови	163
Наследственная геморрагическая патология: ангиогемофилия	167
Обследование при геморрагической патологии во время беременности	168
Тромбоэмболия во время беременности	171
Применение антикоагулянтов во время беременности	172
Лабораторный контроль терапии гепарином тромбоза глубоких вен, болезни почек или хирургического вмешательства	175
Список литературы	175
7. Нарушения свертывания крови у новорожденных М. Н. Кочи (М. N. Cauchi)	177

Здоровый доношенный ребенок	177
Наследственные аномалии свертывания крови	181
Приобретенные геморрагические нарушения	182
Тромбоз крупных сосудов	188
Список литературы	189
8. Экстрагенитальные заболевания во время беременности <i>Ф. И. Р. Мартин, К. Ф. Феерлей, П. Кинкейд-Смит, Г. Л. Гилберт (F. I. R. Martin, K. F. Fairley, P. Kincaid-Smith, G. L. Gilbert)</i>	190
Диабет во время беременности	190
Заболевания почек во время беременности	197
Заболевания печени во время беременности	204
Список литературы	211
9. Трансплацентарные врожденные инфекции <i>Г. Л. Гилберт (G. L. Gilbert)</i>	212
Введение	212
Краснуха	212
Цитомегаловирус	223
Токсоплазмоз	230
Сифилис	235
Список литературы	243
10. Перинатальный сепсис и нозокомиальные инфекции <i>Г. Л. Гилберт (G. L. Gilbert)</i>	245
Диагностика перинатального сепсиса	251
Список литературы	275
11. Восходящая передача специфических инфекций матери в перинатальном периоде <i>Г. Л. Гилберт (G. L. Gilbert)</i>	277
Инфекция, передающаяся половым путем	277
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	277
<i>Chlamydia trachomatis</i>	283
Вирус простого герпеса	286
Общие инфекционные заболевания	292
Вирус ветряной оспы	292
Вирус эпидемического паротита	294
Вирус кори	295
Энтеровирусы	296
Вирусы гепатита	299
<i>Mycobacterium tuberculosis</i>	303
Малярийные паразиты	307
Список литературы	309
12. Инфекционные заболевания матери во время беременности и в послеродовом периоде <i>Г. Л. Гилберт (G. L. Gilbert)</i>	312
Введение: беременность и реакция организма на инфекцию	312
Инфекции нижних отделов половых путей	314
Инфекции верхних отделов половых путей	318
Повышение температуры после родов	323
Общие аспекты инфекций половых органов у беременных женщин	326
Инфекции молочной железы	333
Бактериурия и инфекции мочевых путей у беременных	337
Список литературы	345

13. Интерпретация результатов обычных биохимических анализов у новорожденного <i>Л. Дж. Мэртон (L. J. Murton)</i>	348
Кислотно-щелочное равновесие	348
Электролиты: натрий, калий, хлориды, кальций, магний, фосфаты	351
Осмолярность и водный баланс	354
Глюкоза	356
Мочевина и креатинин	358
Билирубин	358
Спинномозговая жидкость	360
Другие тесты	361
Список литературы	362
14. Гемолитическая болезнь новорожденного <i>Дж. У. Барри (J. U. Barrie)</i>	363
Природа заболевания	363
Частота заболевания в зависимости от этнической распространенности групповых антигенов	365
Ведение больных	368
Система Льюис, АВН	369
Система резус	373
Система Келл	381
Система Даффи	383
Система Кидд	386
Система MNS	387
Более редкие системы групп крови, вызывающие ГБН	389
Заключение	389
Приложение	390
Список литературы	393
15. Иммунологические аспекты беременности и периода новорожденности <i>М. Н. Коци (M. N. Cauchi)</i>	394
Нормальная беременность	394
Аутоиммунная патология беременных	400
Иммунный ответ у плода и новорожденного	403
Диагностика иммунологических нарушений при беременности и у новорожденного	407
Иммунологические и микробиологические аспекты грудного вскармливания	408
%озможные вредные воздействия грудного молока	412
Список литературы	413
16. Клиническая патология при позднем токсикозе беременных <i>М. Н. Коци (M. N. Cauchi)</i>	415
Введение	415
Система калликреин—кинин	415
Роль простагландинов при физиологической беременности и позднем токсикозе	418
Система ренин—ангиотензин при нормальной беременности и беременности, осложненной гипертензией	423
Иммунологические аспекты позднего токсикоза	425
Изменения свертывания крови при позднем токсикозе беременных	429
Функциональные пробы печени	433
Список литературы	439
Предметный указатель	440

Список авторов

- A. G. Andrews* MSc, Dip Appl Chem., ARACI, Senior Hospital Scientist
- J. U. Barrie* BSc, PhD, ARMIT, Serologist in charge
- J. B. Brown* MSc, PhD, DSc, FRACOG, Professor, Department of Obstetrics and Gynaecology, The Royal Women's Hospital, University of Melbourne
- M. N. Cauchi* MD, MSc, PhD, MRCPPath, FRCPA, Head, Section of Haematology and Immunology
- K. F. Fairley* MD, BS, FRCP, FRACP, Professorial Associate, University of Melbourne, Physician, The Royal Women's Hospital
- G. L. Gilbert* MB, BS, FRCPA, FRACP, Head, Section of Microbiology
- D. L. Hay* BSc, MAACB, ARACI, Clinical Biochemist
- P. Kincaid-Smith* CBE, BSc, MB, BCh, DCP, MD, FRCP, FRACP, Professor, Department of Medicine, Physician to the Royal Women's Hospital, University of Melbourne
- E. J. Krumins* BSc (Hons), MSc, Hospital Scientist, in charge Cytogenetics Laboratory
- F. I. R. Martin* MD, BS, FRACP, Senior Physician, Diabetes Clinic, The Royal Women's Hospital, Professorial Associate, University of Melbourne
- L. J. Murton* MB, BS, FRACP, Physician in charge, Neonatal Intensive Care Unit
- M. A. Smith* BSc, PhD, MAACB, Senior Lecturer, Department of Obstetrics and Gynaecology, The Royal Women's Hospital, University of Melbourne
- M. B. Smith* BSc, BA, MSc, PhD, Research Scientist, Thalassaemia Laboratory

Вступление

Эта книга создана коллективом врачей Королевского женского госпиталя г. Мельбурна (Австралия) как практическое руководство для врачей — акушеров и неонатологов. В ней представлена обширная информация по интерпретации результатов различных методов исследования, принятых в акушерстве и неонатологии. Эта информация еще не вошла в учебники по акушерству и неонатологии и не систематизирована даже в основных руководствах по патологии.

Далеко не все еще ясно представляют себе, насколько беременность накладывает отпечаток на интерпретацию результатов назначенных врачом анализов, так что необходимость в таком пособии давно назрела.

Данная книга должна, таким образом, стать обязательным пособием для всех студентов и врачей, практикующих в названных областях. Она призвана вооружить клиницистов-практиков научными достижениями в области клинической патологии и облегчить растущую трудность усвоения того колоссального объема новых данных, какой наблюдается в этом разделе медицинской науки.

1984 г.

Профессор Р. Пенперелл

Предисловие

За последние несколько лет накопление методов исследования в клинической патологии идет все ускоряющимися темпами. Свидетельством огромного количества информации служит заметное увеличение числа специальных журналов по отдельным аспектам гематологии, биохимии, иммунологии и микробиологии. В то время как специалисты-патологи имеют в своем распоряжении книги, суммирующие последние достижения науки, клиницисту все труднее держаться в курсе новейших научных данных, имеющих прямое отношение к его специальности.

Цель настоящей монографии — подвести итог современному состоянию знаний по клинической патологии в том аспекте, который может повлиять на работу акушера и неонатолога. Это попытка практически охватить те области клинической патологии, которые обычно не объединяют в рамках одной книги. Большое внимание уделяется интерпретации новейших тестов пренатальной диагностики. Авторы попытались представить в общих чертах те физиологические концепции, которые прояснились за последние годы, а также суммировать и трактовать данные клинической патологии по отношению к акушерству и перинатологии.

Мы надеемся, что данная книга будет полезна для практических акушеров, врачей, готовящихся к получению научной степени по акушерству и гинекологии, перинатологов и специалистов общего профиля, а также для всех, кто связан с интерпретацией физиологических и патологических изменений у беременных и новорожденных.

Мы благодарны нашим коллегам из Королевского женского госпиталя за полезные дискуссии и чтение фрагментов рукописей. Коллективам патологического и акушерско-гинекологического отделений мы благодарны за осуществление многочисленных лабораторных исследований, необходимых для диагностики патологических нарушений течения беременности и неонатального периода.

Коллектив редакторов

Физиология беременной

и новорожденного

М. А. СМИТ (M. A. SMITH)

Введение

Первые годы после окончания института врач работает в качестве стажера в больнице общего профиля, где он знакомится с многочисленными рутинными лабораторными исследованиями. Их данные представляют собой средние значения и диапазон нормальных колебаний для популяции здоровых мужчин и женщин. Определение диапазона нормальных значений скоро становится автоматическим и патологические значения сразу бросаются в глаза. Перейдя затем в акушерскую клинику, врач-стажер, имеющий к тому времени опыт 1—2-летней клинической работы, встречается с тем же набором рутинных исследований, которые дают «патологические» результаты у внешне здоровых беременных женщин. Цель настоящей главы — напомнить молодым врачам, специализирующимся в акушерстве, о различии понятия «нормы» для беременных и небеременных женщин на материале многочисленных традиционных лабораторных исследований. Следует подчеркнуть, что очень немногие авторы приводят в своих работах значения анализов как для беременных, так и для небеременных женщин, что затрудняет прямое сравнение. Поэтому приведенные здесь значения следует рассматривать как приблизительные. Следует подчеркнуть необходимость тщательной переоценки различий результатов анализов для беременных и небеременных женщин. В книге будут представлены также данные специальных лабораторных исследований, проводимых у беременных и новорожденных.

По мере того как человек переходит от внутриутробной жизни к периоду детства, зрелости и старости, в его организме происходят важные физиологические изменения. В большинстве своем они растягиваются на годы постепенной адаптации, однако два вида изменений — период внутриутробного развития и период первого вдоха — происходят быстро и имеют важные последствия.

Беременность

Изменения в системе кровообращения

Во время беременности происходит увеличение объема плазмы крови, массы эритроцитов и сердечного выброса, причем эти изменения становятся заметными уже в I триместре беременности. Объем плазмы крови неуклонно повышается в течение I и III триместров и за 8 нед до родов достигает постоянного уровня. Степень его увеличения, по мнению большинства авторов, коррелирует с размером плода и клиническим течением беременности; у многорожавших повышение более значительное, чем у первородящих, еще более выражено оно при многоплодной беременности. У здоровой первобеременной женщины объем плазмы увеличивается примерно на 1250 мл, при последующих беременностях — на 1500 мл [Pirani et al., 1973].

Увеличение массы эритроцитов происходит непропорционально объему плазмы. На ее повышение оказывает влияние прием препаратов железа, который вызывает дальнейшее увеличение массы эритроцитов у клинически здоровых беременных без дефицита железа. В связи с трудностями измерения и различием в методиках о величине повышения массы эритроцитов единое мнение отсутствует. Однако, по оценке Letsky (1980), увеличение массы эритроцитов носит, очевидно, линейный характер на протяжении всей беременности, достигая пика в 240 мл перед родами без применения препаратов железа и в 400 мл при их назначении. Во время беременности происходит также увеличение сердечного выброса. Установлено, что он возрастает на 40% к концу I триместра и остается на этом уровне до конца беременности.

Описанные значительные изменения кровообращения приводят к увеличению притока крови к большинству органов, в особенности к таким быстро растущим органам, как матка и плацента, а также к почкам, коже и, вероятно, к печени и кишечнику. Общий объем растворенных веществ в циркулирующей крови также увеличивается, но не пропорционально, что уменьшает истинную концентрацию многих обычно определяемых веществ на единицу объема. Это вызывает феномен так называемого «фактора разведения» при беременности. Происходит перестройка механизмов гомеостаза, очевидно, с целью создания оптимальных условий для оксигенации и питания плода. Каким образом опосредуются эти изменения, не известно, но, поскольку некоторые из них, например, увеличение скорости клубочковой фильтрации (СКФ), становятся очевидными вскоре после зачатия, можно предположить, что определенную роль играют гормоны плодного яйца, в частности прогестерон, который продуцируется сначала желтым телом, а позже плацентой.

Функция почек

Через несколько недель после зачатия устанавливается повышенная СКФ и эффективный почечный ток плазмы (ЭПТП). Поскольку увеличение объема плазмы происходит более медленно, механизм изменения функции почек представляется многофакторным. Одним из факторов, вероятно, является прогестерон, так как СКФ повышается в лютеиновую фазу нормального менструального цикла. СКФ, по данным определения суточного клиренса креатинина, повышается на 30—50% по сравнению с нормальным уровнем вне беременности; при этом увеличивается разброс значений в пределах нормы. Так, у небеременных женщин нормальный диапазон клиренса креатинина составляет 80—120 мл/мин (в среднем 100 мл/мин), у беременных — 100—180 мл/мин (в среднем 120 мл/мин). Поскольку величина СКФ у здоровой женщины до зачатия редко бывает известна, трудно оценить значение клиренса креатинина, который остается в пределах нормы для небеременных. Возможно, в этом конкретном случае также имеет место повышение его на 30—50% по сравнению с уровнем вне беременности. У женщин с патологией почек скорость фильтрации во время беременности также увеличивается, но зачастую это увеличение менее выражено и подвержено большим колебаниям, чем у здоровых женщин.

На результаты определения ЭПТП и СКФ во время беременности оказывает влияние положение тела беременной. Положение беременной матки и ее давление на нижнюю полую вену и почечную вену может ограничить кровоток. Определение клиренса показало, что максимальную величину СКФ получают при положении беременной женщины на левом боку, минимальную — при положении лежа на спине; а при положении стоя или сидя, а также при движении величина СКФ колеблется.

При повышении СКФ без существенного увеличения продуцирования мочевины или креатинина уровень этих метаболитов в плазме падает. Содержание креатинина в плазме снижается примерно на 10 мкмоль/л в течение I триместра и на 15 мкмоль/л во II триместре, достигая довольно стабильного уровня в III триместре. Среднее снижение уровня мочевины составляет 1 ммоль/л за все три триместра (табл. 1). Содержание креатинина и мочевины в плазме крови, превышающее 75 мкмоль/л и 4,5 ммоль/л соответственно (т. е. средних значений для небеременных женщин), должно служить указанием на возможное ухудшение функции почек во время беременности.

При повышении СКФ увеличивается фильтруемая нагрузка и в зависимости от избирательной реабсорбционной способности канальцев повышается экскреция различных растворенных веществ с мочой. При этом картина может быть весьма различной. Протеинурия при беременности встречается нередко и считается

Таблица 1. Концентрация мочевины, креатинина и мочевой кислоты в плазме крови у беременных и небеременных женщин (средние значения)

	Небеременные женщины	Беременные женщины		
		I триместр	II триместр	III триместр
Мочевина (ммоль/л)	4,5	4,5	4,3	4,0
Креатинин (мкмоль/л)	75	55	50	50
Мочевая кислота (мкмоль/л)	320	240	—	305

нормальным явлением, пока не превышает уровня 300 мг/сут. Суммарная экскреция аминокислот увеличивается одновременно со снижением общего содержания аминокислот в плазме, при этом общая потеря достигает 1,5—2 г/сут. Метаболизм отдельных аминокислот в почках проходит по-разному.

Глюкозурия во время беременности не носит постоянного характера и в этот период не связана с уровнем глюкозы в крови. Чаще всего она имеет место в конце I триместра. После этого ее частота снижается и повышается вновь в конце беременности, когда глюкозурия может быть весьма выраженной. По данным различных исследований, глюкозурия отмечается у 20—50% здоровых беременных женщин в разные сроки беременности. Таким образом, глюкозурию нельзя использовать в качестве скрининг-теста для выявления нарушений углеводного обмена при беременности или при наблюдении за беременными, больными диабетом, методом количественного анализа содержания глюкозы в моче. Высказывалось мнение, что легкость, с которой у беременных выделяется сахар, может быть фактором, предрасполагающим к инфекции мочевых путей.

Экскреция мочевой кислоты у небеременной женщины редко представляет интерес, но во время беременности переработка почками мочевой кислоты изменяется, и определение ее уровня в крови становится полезным тестом при гипертензии и развивающемся позднем токсикозе. В ранние сроки беременности ее клиренс увеличивается, а уровень в плазме крови снижается. По мере развития беременности увеличивается реабсорбция канальцами и примерно к 36-й нед беременности содержание кислоты в крови постепенно восстанавливается до уровня вне беременности (см. табл. 1). В эти сроки беременности у здоровых женщин суточные колебания уровня мочевой кислоты в плазме могут составить 30%. Верхний предел нормы — 350 мкмоль/л.

Во время беременности изменяется почечная регуляция кислотно-щелочного баланса. Концентрация ионов водорода в крови падает на 2—4 нмоль/л в начале беременности и остается на этом уровне до родов. Уровень гидрокарбонатов в плазме также снижается примерно на 4 нмоль/л, так что норма их со-

держания составляет 18—22 нмоль/л. Гипервентиляция, свойственная беременности, приводит к снижению величины рСО₂ артериальной крови приблизительно до 4 кПа, тогда как у небеременных норма составляет 4,7—5,3 кПа. Экскреция ионов водорода и реабсорбция гидрокарбонатов почкой, по-видимому, не изменяются, но их гомеостатический уровень в плазме снижен.

Концентрация в крови таких сильных минералокортикоидов, как альдостерон и кортизол, по мере развития беременности повышается. Однако, несмотря на это, уровень калия в крови мало отличается от такового у небеременных женщин. Повышенная СКФ при беременности приводит к большому увеличению фильтруемой натриевой нагрузки. Самым важным механизмом адаптации почек во время беременности является реабсорбция и консервация натрия канальцами.

Белки плазмы крови

Осмоляльность плазмы снижается в среднем на 10 ммоль/кг по сравнению с уровнем вне беременности. Это снижение осуществляется в основном за счет уменьшения содержания альбумина в плазме (табл. 2). Снижение осмоляльности такого порядка у небеременной женщины вызывало бы диурез, но при беременности этого не происходит. Беременная женщина справляется с водной нагрузкой путем соответствующей концентрации мочи, так что осмоляльность плазмы возвращается к своему новому сниженному уровню. Во время беременности повышается общее содержание белка циркулирующей крови, но его концентрация снижается. В I триместре происходит снижение примерно на 10 г/л, после чего уровень стабилизируется. Из белковых фракций в наибольшей степени подвержен изменениям уровень альбумина. Он резко снижается в начале первого три-

Таблица 2. Сравнение некоторых лабораторных показателей у беременных и небеременных женщин (средние значения)

	Небеременные женщины	Беременные женщины
Общий белок плазмы (г/л)	70	60
Альбумин плазмы (г/л)	37	27
Функциональные пробы печени		
*СГОТ (ед.СФ/л)	<400	<400
*СГПТ (ед.СФ/л)	<300	<400
Общий билирубин (мкмоль/л)		
среднее значение	10	10,6
диапазон	4—15	6,3—15,0
БСФ (задержка через 45 мин после введения 5 мг/кг красителя), (%)	<3	<12

* См. определение в тексте.

местра, затем наблюдается постепенное уменьшение его примерно до 34 нед. Коллоидно-осмотическое давление изменяется строго пропорционально изменениям концентрации альбумина, что может, таким образом, способствовать переходу жидкости из плазмы в эритроциты, развитию отеков конечностей и повышению СКФ. Отдельные глобулины весьма различаются по характеру изменений, но в целом их концентрация по мере развития беременности несколько увеличивается. Повышается также уровень иммуноглобулина, тиреоидсвязывающего глобулина, белков, специфических для беременности, липопротеинов и трансферрина; суммарное повышение составляет 2—5 г/л.

Метаболизм липидов

Для беременности характерно изменение липидного обмена с накоплением жировых запасов, особенно во II триместре, и увеличением концентрации большинства липидов в крови: к концу беременности содержание неэстерифицированных жирных кислот повышается на 10%, триглицеридов — в целом на 150%. Это повышение сравнимо с гиперлипемией у небеременной женщины. Липиды циркулируют в крови в виде липопротеидов, которые в новейших работах классифицируются как липопротеиды очень низкой плотности (ЛПОНП), липопротеиды промежуточной плотности (ЛППП), липопротеиды низкой плотности (ЛПНП) и липопротеиды высокой плотности (ЛПВП). Во фракциях ЛПОНП и ЛППП содержание триглицеридов, фосфолипидов и холестерина повышается примерно в 4 раза; во фракциях ЛПНП и ЛПВП повышение почти целиком происходит за счет триглицеридов, в то время как содержание фосфолипидного и холестеринового компонентов остается неизменным. Это изменение состояния липидов во фракции ЛПВП отличает гиперлипипротемиею во время беременности от других традиционных ее типов [Warth et al., 1975].

Функция печени

В целом считается, что у беременной женщины функция печени (см. табл. 2) не нарушается, несмотря на многочисленные изменения жирового и белкового обмена. Концентрация сывороточной глутаминовой пировиноградной трансминазы (СГПТ) и сывороточной глутаминовой оксалацетатной трансминазы (СГОТ) остается в тех же пределах, что и вне беременности. В последние 10 нед беременности имеет место повышение в крови концентрации щелочной фосфатазы в результате продуцирования этого фермента плацентой, но выработка его печенью почти не изменяется. Высокая концентрация эстрогенов в III триместре ухудшает способность клеток печени выделять желчь в каналы, что ведет к повышению уровня билирубина в крови. Причина подобного нарушения, возможно, кроется в том

факте, что эстрогены и билирубин имеют для конъюгации один и тот же метаболический путь — уридиновую дифосфоглюкуронилтрансферазу (УДФГТ) уридин-дифосфоглюкуроновой кислоты (УДФГК). Подобная тенденция наблюдается у женщин, получающих контрацептивные препараты с высоким содержанием эстрогенов. В целом уровень билирубина остается в тех же пределах, что и вне беременности, но у 15—20% здоровых беременных в III триместре он превышает в плазме 15 мкмоль/л. Скорость экскреции бромсульфалеина (БСФ), по данным специального теста, снижается при беременности. Возможно, во время беременности белки крови более энергично связывают БСФ, и, поскольку его экскреция идет тем же путем, что и выделение билирубина, ее скорость также замедляется. Сочетанием этих двух факторов объясняется снижение величины клиренса бромсульфалеина до такого уровня, который у небеременной женщины указывал бы на поражение печени.

Содержание глюкозы в крови

Определение концентрации глюкозы в крови (табл. 3) как при исследовании натощак, так и после введения глюкозы в качестве нагрузочной пробы используется для оценки углеводного обмена. В качестве нормы для стандартного орального теста толерантности к глюкозе (ОТТГ) приняты величины, предложенные Британской ассоциацией по борьбе с диабетом и Всемирной организацией здравоохранения. Они рассчитаны для здоровой небеременной женщины. Во время беременности содержание сахара в крови, взятой натощак, снижается в I триместре до 90% от уровня вне беременности, после чего даль-

Таблица 3. Средняя истинная концентрация глюкозы во время стандартной оральной пробы на толерантность к глюкозе у небеременных и 19 беременных женщин в разные сроки неосложненной беременности [ммоль/л]

	Небеременные женщины	Беременные женщины		
		I триместр	II триместр	III триместр
Натощак	4,45 (0,32)*	3,95 (0,40)	4,12 (0,40)	3,82 (0,43)
Через 0,5 ч	6,37 (1,07)	5,86 (1,05)	6,61 (1,30)	6,28 (0,86)
1 ч	5,06 (1,19)	5,51 (1,28)	6,20 (1,34)	6,74 (1,09)
2 ч	4,30 (1,09)	3,93 (0,97)	4,39 (0,94)	4,51 (1,02)
Время до пика (мин)	33 (14)	35 (15)	44 (16)	55 (15)

* Величина стандартного отклонения.

нейшее снижение идет очень незначительно до срока родов. Изменяется и реакция на ОТТГ. У небеременной женщины пик повышения уровня глюкозы в крови наступает в среднем через 30 мин после введения 50 г глюкозы. По мере развития беременности продолжительность периода от введения глюкозы до наступления максимальной концентрации все более увеличивается и достигает в среднем 55 мин к 38-й неделе [Lind et al., 1973]. Величина пика содержания глюкозы также может быть несколько повышенной. У большинства здоровых беременных отмечается возвращение к «нормальному уровню натощак» (для небеременных) через 2 ч, однако своего исходного уровня натощак они иногда достигают лишь через 3 ч после нагрузки глюкозой. При беременности несколько повышен и уровень инсулина натощак, что наблюдается не раньше III триместра. Тот факт, что повышение уровня инсулина и снижение содержания глюкозы в крови натощак не совпадают во времени, по-видимому, исключает наличие прямой причинно-следственной связи между этими явлениями. Изменение гомеостаза глюкозы во время беременности представляет собой сложный процесс адаптации к увеличению уровня циркулирующих в крови гормонов, продуцируемых плодом и плацентой. Наблюдаемые изменения имеют ту же тенденцию, что и при диабете. Содержание инсулина в крови возвращается к норме, наблюдаемой вне беременности, через 48 ч после родов. Реакция на ОТТГ нормализуется только через 8—10 нед.

Новорожденный

Во время беременности плод находится в теплой, водной, темной, свободной от трения среде; через плацентарный обмен к нему непрерывно поступают питательные вещества, электролиты и кислород. После рождения новорожденный попадает в среду более прохладную, воздушную, светлую и наполненную тактильными ощущениями. Поступление всех требуемых для его метаболизма веществ резко прерывается, что требует реорганизации метаболических процессов и установления нового типа гомеостаза. У нормального доношенного новорожденного такой переход осуществляется быстро — в течение 48 ч.

Изменения в системе кровообращения

У всех новорожденных отмечается некоторая степень асфиксии в результате сниженного поступления кислорода от матери во время родов. Эта кратковременная асфиксия вызывает снижение уровня рН крови и повышение $p\text{CO}_2$ (респираторный ацидоз). После установления нормального дыхания рН артериальной крови повышается по мере повышения давления кислорода, в то время как величина $p\text{CO}_2$ и гидрокарбоната снижается. Стабильный уровень, свойственный взрослому человеку, достигается через 24—48 ч после рождения (табл. 4).

Таблица 4. Средние значения pCO_2 , HCO_3 , pO_2 и pH у здорового доношенного ребенка

Время после рождения	pCO_2 (мм рт. ст.)	HCO_3 (ммоль/л)	pO_2 (мм рт. ст.)	pH
0	56	24	—	7,2
30 мин	42	21	56	7,28
4 ч	39	21	75	7,36
48 ч	36	20	94	7,39

Углеводный обмен

Основным источником энергии для плода является глюкоза, непрерывно поступающая из крови матери. В течение III триместра беременности плод активно запасает жир и гликоген. Эти запасы обеспечивают необходимый источник энергии для новорожденного. Глюконеогенез в печени здорового новорожденного совершается со скоростью от 5 до 8 мг/мин, что приводит к быстрому снижению содержания в органе. Происходит мобилизация жировых запасов и содержание свободных жирных кислот в плазме повышается до уровня, сравнимого с таковым у взрослого человека, по мере того, как ткани переключаются на использование жиров в качестве источника энергии. Эта перестройка метаболизма сохраняет постоянно содержание глюкозы в плазме и предотвращает развитие гипогликемии. При рождении уровень глюкозы в плазме крови ребенка составляет около 70% содержания ее у матери во время родов. У здоровых новорожденных, не подвергшихся стрессорным воздействиям, уровень глюкозы в плазме снижается до минимального значения, равного 1,95—2,2 ммоль/л, в течение первых двух часов жизни, а затем начинает повышаться и достигает

Таблица 5. Концентрация некоторых веществ в сыворотке крови здорового доношенного ребенка

Время после рождения	Глюкоза (ммоль/л)	Кальций (ммоль/л)	Магний (ммоль/л)	Билирубин (мкмоль/л)
0	2,50—4,70 (3,9)*	2,30—3,00 (2,70)	0,62—1,15 (0,91)	6,3—15 (10,5)
2 ч	1,95—2,20 (2,10)	1,95—2,75 (2,25)	0,62—1,15 (0,91)	—
6 ч	2,50—3,30 (2,90)	—	—	—
48 ч	—	—	—	85—200 (140)
1 нед	2,50—4,20 (3,20)	2,52—2,75 (2,50)	—	—
10 сут	—	—	—	<25

* Среднее значение.

2,5—3,3 ммоль/л через 6 ч после рождения. Считается, что содержание глюкозы в плазме крови новорожденного не должно быть менее 2,2 ммоль/л (табл. 5).

Электролиты сыворотки крови

Кальций активно переходит к плоду через плаценту, особенно в последние 10 нед беременности, по мере увеличения темпов роста и плотности костной ткани плода. Уровень общего и ионизированного кальция в крови плода выше, чем у матери. Резкое прекращение активного снабжения, которое при доношенной беременности составляет 350 мг/сут, требует быстрой перестройки эндокринной системы для сохранения равновесия между уровнем кальция костной ткани и сыворотки крови. Содержание паратиреоидного гормона в крови плода во время беременности невысоко и после рождения повышается медленно. Функция паращитовидных желез и реакция эффекторных органов обычно устанавливается не ранее, чем через 6 дней после рождения. Общее содержание кальция в сыворотке крови падает до 2,25 ммоль/л в течение первых двух дней, а затем постепенно возрастает. К концу первой недели жизни общее содержание кальция повышается до 2,5 ммоль/л (см. табл. 5). У детей, получающих искусственное питание, уровень кальция примерно на 0,2 ммоль/л ниже, чем при грудном вскармливании, соответственно увеличивается и содержание фосфатов.

У новорожденных может быть отмечен сниженный уровень магния. Последний, как и кальций, активно переходит от матери к плоду в последнем триместре беременности. В отличие от кальция на переход магния оказывает влияние плацентарная недостаточность и дефицит магния в организме матери в результате недостаточного питания или болезни. Таким образом, низкий уровень магния в плазме крови новорожденного указывает на его истинный дефицит. Поскольку симптомы последнего совпадают с проявлениями гипокальциемии, больному новорожденному показано исследование содержания магния в плазме (см. табл. 5).

Билирубин сыворотки крови

При рождении содержание билирубина в сыворотке крови у здорового новорожденного близко к его уровню у матери. К четвертому дню жизни оно повышается до 140 мкмоль/л, к десятому дню постепенно уменьшается, составляя менее 25 мкмоль/л. Подъем и последующее снижение уровня билирубина проявляется физиологической желтухой. Желтуха становится видимой при уровне билирубина, превышающем 140 мкмоль/л. Для нормального доношенного ребенка подъем содержания билирубина в сыворотке крови выше 205 мкмоль/л в первые 48 ч жизни считается патологическим (см. табл. 5).

Список литературы

- Letsky E.* — In: *Clinical Physiology in Obstetrics*. Ed. by F. Hytten and G. Chamberlain. Blackwell Scientific Publications, London, 1980.
- Lind T., Billewicz W. Z., Brown G.* A serial study of changes occurring in the oral glucose tolerance test during pregnancy. — *J. Obstet. Gynaec. Brit. Cwlth.*, 1973, 80, 1033—1039.
- Pirani B. B. K., Campbell D. M., MacGillivray I.* Plasma volume in normal first pregnancy. — *J. of Obstet. Gynaec. Brit. Cwlth.*, 1973, 80, 884—887.
- Warth M. R., Arky R. A., Knopp R. H.* Lipid Metabolism in Pregnancy. III. Altered Lipid Composition in Intermediate, Very Low, Low, and High Density Lipoprotein Fractions. — *J. Clin. Endocr. Metabol.*, 1975, 41, 649—655.

akusher-lib.ru

Гормоны во время беременности, их определение и использование для оценки функции фетоплацентарной системы

ДЖ. Б. БРАУН (J. V. BROWN)

Введение

Во время беременности эндокринная система является основным механизмом, с помощью которого плод связан с организмом матери, и многие из наблюдаемых гормональных изменений специфичны для беременности. Беременность начинается с оплодотворения яйцеклетки вскоре после овуляции. Таким образом, чтобы понять эндокринологию беременности, необходимо начать с цикла зачатия и проследить за гормональными изменениями на протяжении всей беременности до родов, а затем на протяжении послеродового периода до восстановления нормального овуляторного менструального цикла.

Из гормонов, подлежащих рассмотрению, наиболее важными являются белковые гормоны [хорионический гонадотропин (ХГ) человека, пролактин, плацентарный лактоген], а также стероидные гормоны (эстроген и прогестерон). В настоящей главе рассмотрены изменения продуцирования гормонов, типичные для беременности, методы определения этих изменений и их применение для оценки течения беременности.

Нормальный менструальный цикл и цикл зачатия

В настоящем разделе не предусматривается полное описание гормональных изменений, свойственных нормальному овуляторному менструальному циклу. Известно, что основными действующими гормонами являются два гормона гипофиза — фолликулостимулирующий гормон (ФСГ) и лютеинизирующий гормон (ЛГ), а также два яичниковых гормона — эстрадиол и прогестерон. Изменения ФСГ характеризуются небольшим подъемом в начале цикла с последующим снижением, вторым пиком перед овуляцией и снижением во время лютеиновой фазы цикла. Уровень ЛГ довольно постоянен в фолликулярную фазу цикла, несколько снижен в лютеиновую фазу и имеет выраженный пик

в середине цикла. Самого высокого содержания ЛГ достигает примерно за 17 ч до овуляции; оно не превышает 150 ЕД/л в сыворотке крови или 100 ЕД/л в моче. ФСГ и ЛГ являются гликопротеидами. У ФСГ период полураспада равен примерно 3 ч, у ЛГ — примерно 30 мин. Оба гормона выделяются с мочой. Продуцирование эстрадиола в начале цикла находится на низком уровне, и содержание его составляет в сыворотке крови приблизительно 50 пг/мл. Затем секреция гормона повышается до четко определяемого пика за 37 ч до овуляции, когда уровень его в сыворотке крови приближается к 400—500 пг/мл; непосредственно перед овуляцией он быстро снижается. После овуляции продуцирование эстрадиола повышается вновь и достигает второго пика во время лютеиновой фазы, затем вновь снижается перед началом менструации. Продуцирование прогестерона в фолликулярную фазу цикла практически отсутствует (уровень его в сыворотке крови составляет менее 1 нг/мл). Затем оно начинает повышаться; этот подъем совпадает с пиком ЛГ. После овуляции повышение идет более быстрыми темпами и содержание гормона в крови достигает 15—20 нг/мл в лютеиновую фазу, т. е. продуцирование увеличивается в 20—40 раз по сравнению с фолликулярной фазой. Перед началом менструации уровень прогестерона снижается. Эстрадиол претерпевает ряд изменений и выводится с мочой в виде метаболитов, включающих эстриол, эстрон и собственно эстрадиол. В сумме они дают цифру экскреции «общих» эстрогенов с мочой. Прогестерон проходит через обменные превращения, метаболизируется и выводится с мочой в виде ряда метаболитов, основным из которых является прегнандиол. Выявление повышенного уровня прогестерона в сыворотке крови или прегнандиола в моче в лютеиновую фазу цикла является лучшим из имеющихся биохимических тестов наличия овуляции.

В циклах зачатия ХГ, продуцируемый развивающимся эмбрионом, обладает выраженным лютеотропным действием на желтое тело, которое вместо дегенерации примерно через 9 дней после овуляции продолжает существовать и секретировать эстрадиол и прогестерон. ХГ определяется в крови женщины примерно через 8 дней после овуляции. Экскреция прегнандиола в цикле с зачатием начинает отклоняться от уровня таковой в цикле без зачатия на 8-й день, экскреция эстрогена — на 10-й день.

Беременность

Хорионический гонадотропин человека

Свойства

ХГ, доминирующий гормон ранних сроков беременности, представляет собой гликопротеид, продуцируемый трофобластом. Он поддерживает активное функциональное состояние желтого

тела до тех пор, пока плод не становится основным источником гормонов через 7—8 нед после последней менструации. После этого необходимость в желтом теле отпадает, и оно прекращает свое существование без ущерба для развития беременности. Важной особенностью ХГ является его сходство по многим свойствам с гипофизарным ЛГ. ХГ состоит из двух субъединиц аминокислот — α - и β -цепей. α -цепь почти идентична таковой ЛГ, β -цепь отличается от β -цепи ЛГ. Ее молекула на 30% по массе состоит из углеводов, в основном в виде сиаловой кислоты. Каким образом эти молекулы сахара связываются с аминокислотными цепями для образования третичной структуры ХГ, до сих пор не известно. Однако сиаловая кислота может быть частично выведена из молекулы в процессе метаболизма, что оказывает значительное влияние как на биологическую активность ХГ, так и на темпы его клиренса.

Биологические свойства ХГ сходны со свойствами ЛГ; во многих системах эти два гормона взаимозаменяемы. ХГ, который легко и в больших количествах можно получить из плаценты человека или мочи беременной женщины, почти повсеместно используется в качестве дешевого заменителя ЛГ в экспериментальных исследованиях на животных и при обследовании людей. В частности, он используется вместо ЛГ для вызывания овуляции у женщин после созревания фолликула на фоне приема гипофизарного или менопаузального гонадотропина человека или кломифена, а также для стимуляции интерстициальных клеток яичек у мужчин. Период полураспада ХГ гораздо продолжительнее (10 и 16 ч), чем у ЛГ, а его почечный клиренс составляет примерно единицу. У некоторых видов экспериментальных животных он содержит следы активности ФСГ.

Определение ХГ

Впервые определить ХГ удалось благодаря сходству его биологических свойств с ЛГ. Так, при реакции Ашгейма — Цондека на беременность мочу вводят незрелым самкам мыши. Развитие фолликулов с овуляцией через 4 дня указывает на положительный результат. Этот тест можно сделать методом количественного анализа путем серийных разведений мочи. Аналогичным образом ХГ вызывает овуляцию через 24 ч при введении взрослым крольчихам (реакция Фридмана); он также вызывает овуляцию у взрослых самок жабы *Xenopus* (тест Ногбен) и выделение сперматозоидов у самцов жабы.

В настоящее время ХГ обычно определяют радиоиммунным методом. При проведении теста и интерпретации его результатов важно понимать действие различных систем, в нем участвующих. ХГ является сильным иммуногеном при введении таким животным, как кролик, и вызывает у них продуцирование высоких титров антител. Однако антитела ко всей молекуле перекрестно реагируют с ЛГ. Эта перекрестная реакция затрудняет

интерпретацию значений ХГ, который необходимо отличать от неизбежно присутствующего ЛГ. Для такого разграничения используют два метода. Один основан только на определении количества гормона. Повышение уровня ХГ в начале беременности носит настолько выраженный характер, что его величина в любых условиях вскоре начинает превышать уровень ЛГ. Второй метод основан на создании антисыворотки к специфической β -цепи ХГ или к ее фрагментам. Но даже при этом перекрестная реактивность лучших поликлональных антител, созданных до 1982 г., все же составляет около 10%. В последние годы выделение моноклональных антител, специфичных к нативному ХГ и не реагирующих с его субъединицами или ЛГ, произвело революцию в данной области. Эти антитела полностью вытесняют антисыворотки к β -ХГ и позволяют создать стандартные наборы реактивов (киты), которые могут давать надежные положительные результаты при проведении пробы на беременность до первой задержки менструации. По мере того как применение этих специфичных моноклональных антител будет расширяться, многое в нижеприведенной информации по определению ХГ потребует переоценки.

Методика определения ХГ зависит от характера требуемой информации. Если целью является установление наличия беременности, то для этого имеются серийно выпускаемые наборы (киты) для исследования мочи. Чувствительность наборов такова, что они дают положительные результаты при уровне гормона, равном 1500—3000 ЕД/л мочи. Такого содержания ХГ достигает в 100% беременностей через 6—7 нед после последней менструации. Имеются также наборы — киты для самостоятельного использования в домашних условиях. В эти наборы включены высококачественные реактивы, обеспечивающие чувствительность в 1000 ЕД/л. Эти киты дают положительные результаты в 100% беременностей на 8-й день после задержки менструации. Это следует помнить в тех случаях, когда пациентка на приеме утверждает, что получила положительный результат, а лаборатория сообщает об отрицательном. Для исследования во всех случаях обычно используется концентрированная первая порция утренней мочи.

Стандартные наборы реактивов для исследования на наличие беременности содержат антисыворотку к ХГ и частицы (латекс или эритроциты овцы), покрытые им. При отсутствии в моче достаточного количества ХГ, чтобы полностью нейтрализовать антисыворотку, последняя соединяется с ХГ на поверхности частиц и вызывает агглютинацию (отрицательный результат анализа). Когда вся антисыворотка нейтрализуется ХГ из мочи, агглютинация не происходит (положительный результат). Чувствительность набора устанавливается на уровне, значительно превышающем уровень ЛГ, наблюдаемый вне беременности. Тем не менее у женщин перименопаузального возраста, содержание ЛГ у которых может быть повышено перед

проведением анализа, рекомендуется разводить концентрированную мочу из расчета 1 : 2.

Для других целей, таких как диагностика беременности очень ранних сроков, наблюдение за развитием трофобластической болезни или применение ХГ в качестве маркера опухоли, используется количественный радиоиммунный анализ (РИА) с сывороткой крови или мочой, основанный на действии антисыворотки с высокой специфичностью к β -ХГ. Этот метод дает возможность определять в сыворотке уровень гормона ниже 10 ЕД/л, однако в данном случае важно не спутать его с нормальным уровнем ЛГ.

Нормальное содержание ХГ в процессе беременности

Уровень ХГ в сыворотке крови в различные сроки беременности представлен на рис. 1, представляющем результат 770 анализов, определенных более чем у 100 женщин. Значения, нанесенные на логарифмическую шкалу, были получены методом РИА с использованием антисыворотки к β -ХГ; они выражены в международных единицах (МЕ), основанных на Втором международном стандарте (МС) [Bangham, Storring, 1982]. Показаны 10-я, 50-я и 90-я процентиля. Как видно, со времени зачатия уровень ХГ стремительно повышается и достигает пика к десятой неделе беременности, затем содержание ХГ снижается

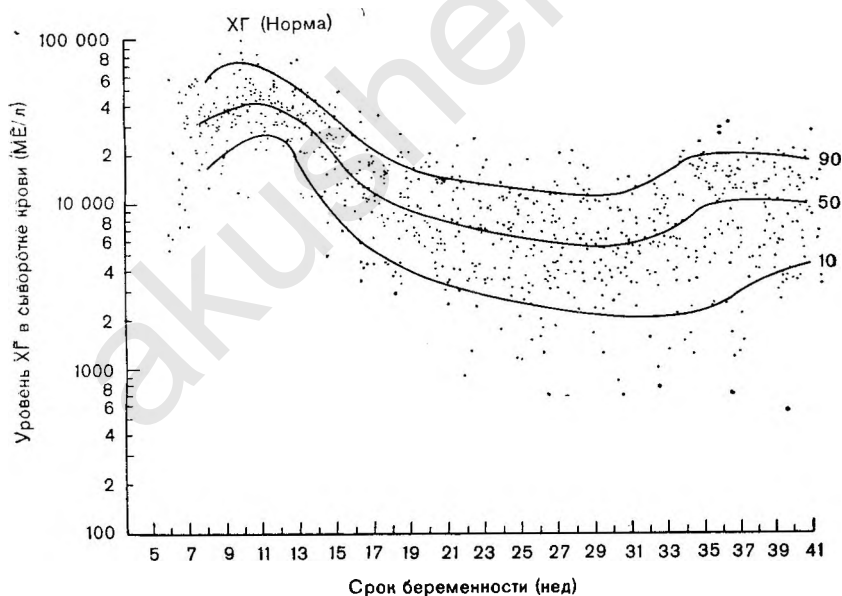


Рис. 1. Уровень хорионического гонадотропина человека в сыворотке крови во время беременности.

Показаны 10-я, 50-я и 90-я процентиля для 770 результатов определений.

ется и образует «плато», после чего несколько повышается к концу беременности. Изменение содержания ХГ в моче носит такой же характер; величина (ЕД/л) примерно такая же, как в сыворотке крови. Самый высокий уровень, отмеченный в моче при нормальной беременности одним плодом, составил 300 000 ЕД/сут. Рост уровня ХГ в начале беременности настолько стремителен, что разница в один день может изменить результаты анализа. Чувствительность стандартных наборов установлена на таком уровне, чтобы полностью избежать ложноположительных результатов из-за возможных серьезных последствий последних. При ложноотрицательном результате анализ можно повторить через неделю, когда уровень ХГ достигнет положительного диапазона значений. Можно отметить, что иногда при нормальной беременности сроком более 16 нед встречается содержание ХГ ниже 1000—3000 ЕД/л мочи или сыворотки. Таким образом, диагностика беременности с помощью стандартных наборов — китов после этого срока представляется нецелесообразной. После родоразрешения или аборта уровень ХГ быстро снижается и через 10—14 дней можно ожидать отрицательных результатов анализа.

Эстрогены

Содержание во время беременности

Продуцирование эстрогенов во время беременности существенно увеличивается. На рис. 2 на логарифмической шкале, позволяющей проследить изменения с самых ранних сроков беременности, представлены уровни эстриола, эстрона и эстрадиола в моче. К этим изменениям относятся предовуляторный пик содержания эстрогенов, его подъем в лютеиновую фазу цикла и в то время, когда начинает преобладать быстро растущее продуцирование эстрогенов плодным яйцом. По мере развития беременности основным эстрогеном в моче становится эстриол в результате прохождения путей биосинтеза, описанных ниже. Содержание эстрогенов резко падает после родов и возвращается к уровню у небеременных женщин через 4 дня.

При определении арифметических диапазонов экскреции эстрогенов во время беременности необходимо первые 15 нед рассматривать отдельно из-за высокого прироста значений. На рис. 3 показан уровень общих эстрогенов в моче в первые 15 нед беременности. На рисунке даны 1-я, 10-я и 90-я процентиля. Если вычесть содержание эстрогенов, поступающих из желтого тела, то эти кривые в точности совпадают с кривыми, получаемыми при ультразвуковом измерении объема плодного мешка или длины плода от темени до копчика. Экскреция эстрогенов с мочой возрастает стремительно: ее уровень удваивается примерно каждые 17 дней. 50-я центиль превышает верхний предел для нормального менструального цикла (100 мкг/сут)

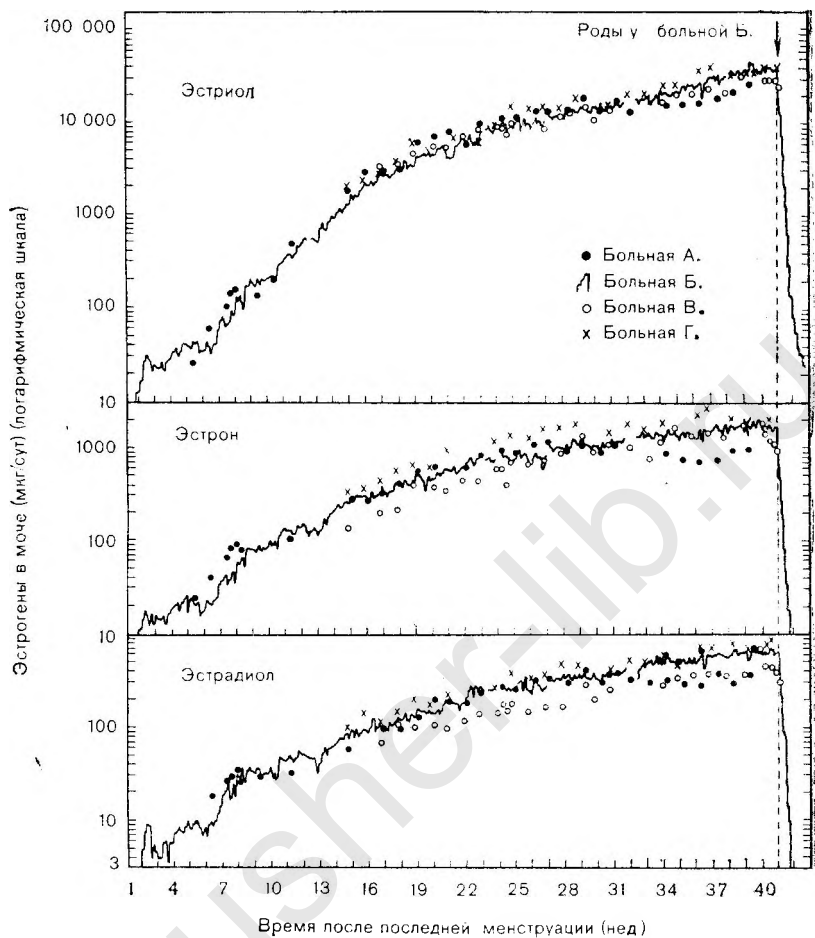


Рис. 2. Динамика суточной экскреции эстриола, эстрона и эстрадиола с мочой у 4 беременных женщин и одной роженицы.

Значения даны на логарифмической шкале [Vgown, 1956].

через 40 дней после последней менструации, 10-я процентиль превышает эту цифру через 8 нед. Определение содержания общих эстрогенов в первые 20 нед беременности позволяет установить срок беременности с точностью ± 2 нед подобно ультразвуковому исследованию. Содержание эстрогенов после 16 нед беременности представлено ниже на рис. 8.

Эстрогены крови и мочи

По сравнению с мочой колебание содержания эстрогенов в крови носит гораздо более сложный характер. Первоначально основным эстрогеном крови — в количественном отношении, так

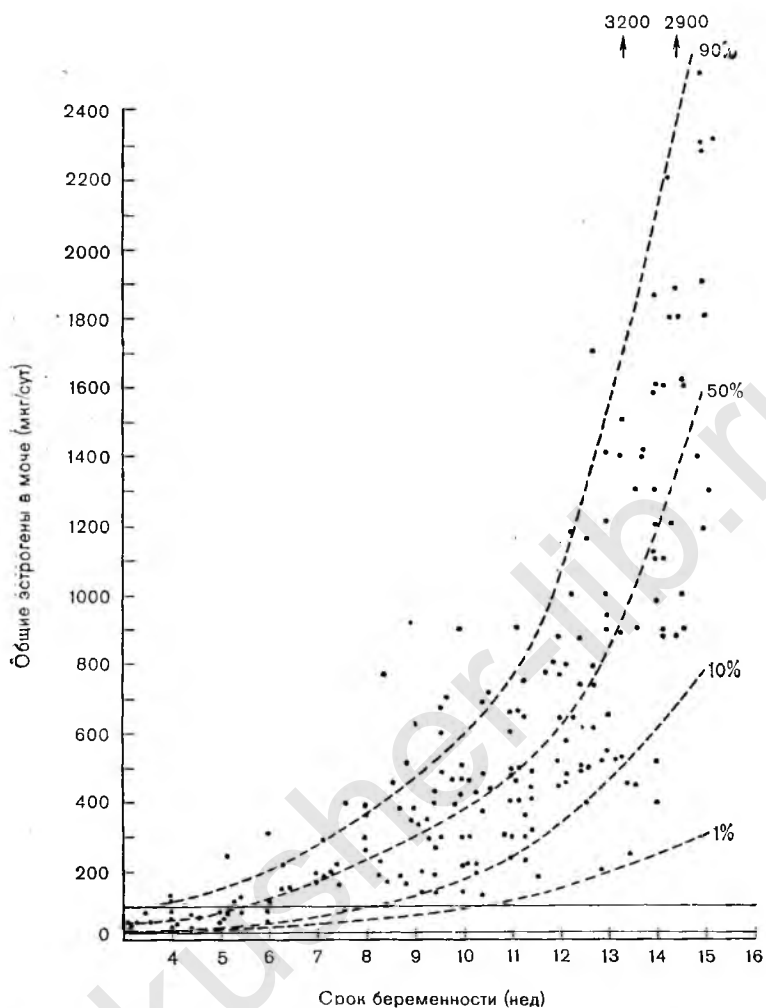


Рис. 3. Содержание общих эстрогенов в моче в ранние сроки беременности у 85 женщин (срок определен по дням последней менструации).

Представлены линии 1-й, 10-й, 50-й и 90-й перцентилей. По горизонтали отмечен диапазон значений, имеющих место в лютеиновую фазу нормального менструального цикла [Brown et al., 1970].

же как и у небеременных женщин, является эстрон-сульфат. При доношенной беременности в плазме крови обнаруживаются 11 эстрогенных фракций в следующих средних концентрациях: эстрон — 10 000 пг/мл; эстрадиол — 30 000 пг/мл; эстриол — 11 000 пг/мл; эстрон-сульфат — 87 000 пг/мл; эстрадиол-3-сульфат — 4000 пг/мл; эстриол-3-сульфат — 28 000 пг/мл; эстрона глюкуронид — 6000 пг/мл; эстрадиол-3-глюкуронид — 4000 пг/мл; эстриол-16-глюкуронид — 41 000 пг/мл; эстриол-3-глюкуронид —

33 000 пг/мл; эстриол-3-сульфат-16-глюкуронид — 56 000 пг/мл. Таким образом, при доношенной беременности основными в крови являются шесть эстрогенов — эстрон-сульфат, эстриол-3-сульфат-16-глюкуронид, эстриол-16-глюкуронид, эстриол-3-глюкуронид, эстриол-3-сульфат и несвязанный эстрадиол. Однако содержание сульфатных фракций и эстриол-3-глюкуронида подвержено выраженным индивидуальным колебаниям (уровень фракций у одних женщин иногда почти в 15 раз выше, чем у других), поэтому они не годятся для контроля за функцией фетоплацентарной системы. Единственным из основных эстрогенов крови, пригодным для использования с этой целью, является эстриол-16-глюкуронид. В моче же основными эстрогенами являются эстриол-16-глюкуронид и эстриол-3-глюкуронид, причем эстриол-16-глюкуронид преобладает на 60—80%. Почечный клиренс сульфатных фракций эстрогенов составляет 1—20 мл/мин. Фракции эстрогенных глюкуронидов, за исключением эстриола-16-глюкуронида, имеют клиренс, равный 200 мл/мин. Клиренс эстриола-16-глюкуронида равен 600 мл/мин, что приближается по значению к скорости почечного кровотока. Высокие темпы почечного клиренса этого метаболита вместе с активным синтезом его печенью объясняют преобладание эстриола-16-глюкуронида в моче беременной женщины.

Определение содержания

Промышленность выпускает стандартные наборы (киты) РИА для определения свободного эстриола в плазме или сыворотке крови, а также конъюгированного эстриола после гидролиза начиная примерно с 10 нед беременности. Однако эти наборы дороже, чем методы исследования мочи. Тем не менее их применение признано целесообразным в небольшой лаборатории, где проводится всего несколько определений содержания эстриола в день. В первых работах, показавших, что определение уровня эстриола является отличным показателем функции фетоплацентарной системы, была использована моча. Однако ее исследование с этой целью потеряло популярность в основном из-за необходимости точно соблюдать время сбора мочи. Было показано, что определение содержания эстриола в крови дает сходную с анализом мочи информацию, в связи с чем данная методика нашла широкое применение. Однако в настоящее время те же исследователи утверждают, что определение содержания эстриола не представляет ценности для суждения о функции фетоплацентарного комплекса. Таким образом, теоретические преимущества исследования крови, такие как возможность избежать ошибок, связанных с неправильным сбором мочи, и осуществление более непосредственной оценки функции фетоплацентарной системы на практике не осуществились; большая техническая сложность исследования крови не была ничем компенсирована.

Подобным же образом развивались события в тех медицинских учреждениях, которые перешли на определение величины соотношения эстриол/креатинин в моче, собираемой в любое время. С другой стороны, в тех центрах, где эстриол по-прежнему определяют в суточной моче, этим методом довольны. Отсюда следует вывод, что определению уровня эстриола в тщательно собранной суточной моче нет альтернативы. Это тот минимум, который необходим для получения точных результатов; все остальные методы имеют сомнительную ценность.

Существует несколько методик определения содержания общих эстрогенов в моче (часто их обозначают как «эстриол», который находится в моче в самом большом количестве). Шире всего используются методы, основанные на применении автоанализатора с пропускной способностью в 30—60 анализов в 1 ч. Это очень простые, дешевые методы, так как в них применяется флюоресцентная реакция Kober — Ittrich для эстрогенов непосредственно в моче. При этих методах имеют значение применяемые концентрации кислот, а также время и температура нагревания, поскольку они определяют относительную интенсивность флюоресценции различных эстрогенов, присутствующих в моче; эти условия должны быть оптимизированы для эстриола. В Мельбурне автоанализаторы стандартизированы с использованием в качестве стандарта исследования мочи ручным методом Brown и соавт. (1968) для обеспечения соответствия нормальных диапазонов. Все величины, приведенные в настоящей главе, выражены в этих единицах. Однако в сообщениях других научных центров приводятся «истинные» величины, которые приблизительно в 1,6 раза выше таковых, полученных с помощью более старых ручных методов. Для небольшой лаборатории, не нуждающейся в пропускной способности автоанализатора, имеются методики РИА для определения эстриола-16-глюкуронида в моче. Можно также методики для автоанализатора видоизменить для использования вручную.

Биосинтез эстрогенов во время беременности

Во время беременности плод и плацента выступают как единый орган синтеза эстрогенов. Основные пути синтеза представлены в упрощенном виде на рис. 4. Дегидроэпиандростерон (ДГА) — андроген, секретлируемый в больших количествах надпочечниками матери и плода, играет роль основного предшественника в синтезе эстрогенов. От плода его поступает примерно в 10 раз больше, чем от матери. ДГА секретруется надпочечниками в основном в виде сульфата (ДГАС). У плода он переходит в печень, где 16-гидроксилазой преобразуется в 16-гидрокси-ДГАС. Последний переходит в плаценту, где подвергается действию трех ферментов:

1. сульфатазы, которая гидролизует ДГАС в ДГА;
2. ароматазы, ароматизирующей кольцо А в ДГА;

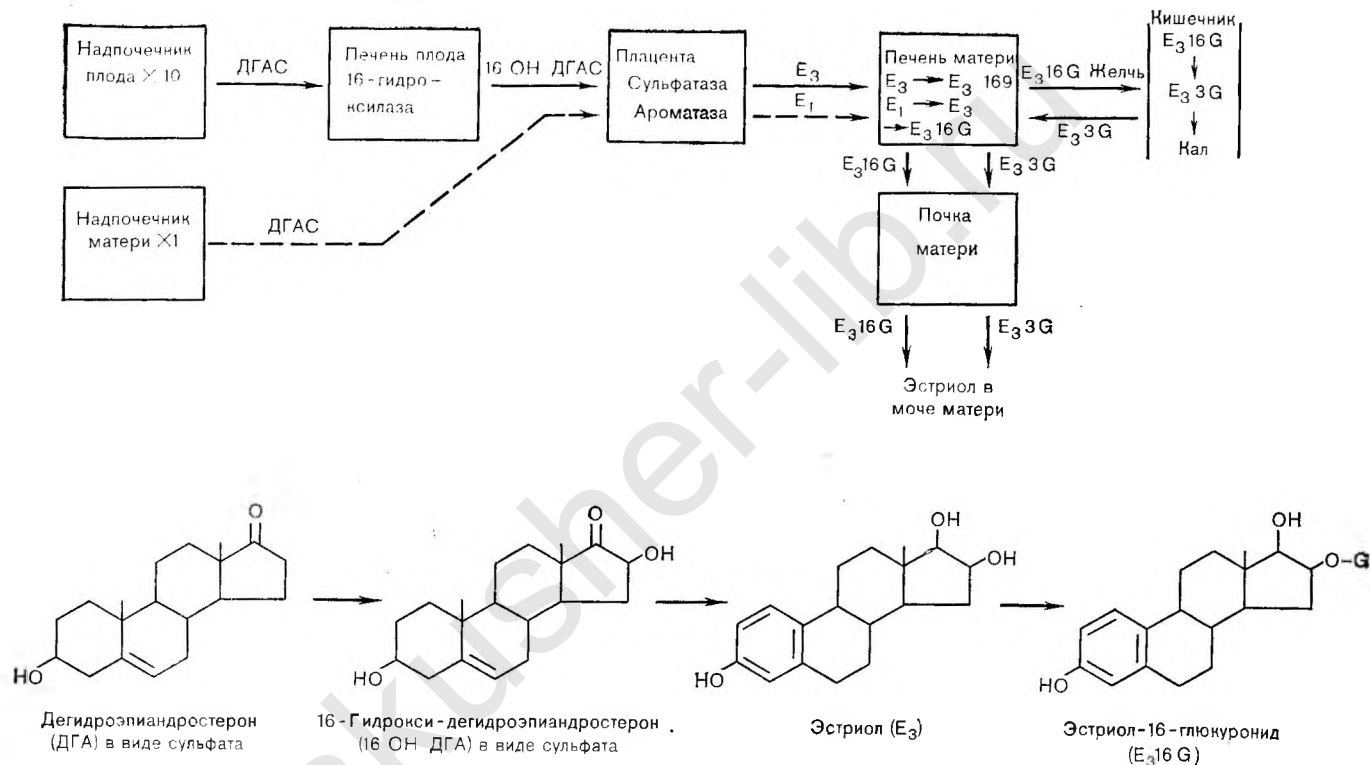


Рис. 4. Упрощенная схема основных путей биосинтеза эстрогенов во время беременности и выделения эстриола с мочой.

3. 17-кеторедуктазы, восстанавливающей 17-кетогруппу с образованием эстриола.

Эстриол переходит в кровь матери и в печени быстро превращается в эстриол-16-глюкуронид, который выделяется с мочой. Темпы его клиренса равны скорости почечного кровотока. Процессы, развивающиеся в печени и почках у беременной, протекают чрезвычайно активно, и даже серьезное поражение этих органов оказывает минимальное влияние. Таким образом, количество эстриола, выделенное с мочой матери, отражает способность надпочечников плода секретировать ДГАС, а также способность плаценты превращать 16-гидрокси-ДГАС в эстриол.

Заслуживает внимания и ряд других процессов. ДГАС из надпочечников матери в основном ароматизируется в эстрон в плаценте; последний попадает в печень, где превращается в ряд эстрогенов, включающих эстриол-16-глюкуронид, который дополняет количество этого метаболита, образующегося из предшественников, секретлируемых плодом. Большая часть эстриол-16-глюкуронида, продуцируемого в печени матери, связывается с серной кислотой, превращаясь в эстриол-3-сульфат-16-глюкуронид. Последний выводится с желчью в кишечник, где подвергается воздействию бактерий и ферментов, гидролизуется и повторно связывается с глюкуроновой кислотой, в результате чего образуется эстриол-3-глюкуронид. Он в основном возвращается в печень и затем выводится с мочой. Остальная его часть выводится с калом.

Пути биосинтеза в клинической интерпретации уровня эстриола

Состояния, связанные с очень низким уровнем экскреции эстриола (2 мг/сут после 30 нед беременности):

1. **Внутриутробная смерть плода.** Это наиболее распространенная причина очень низкой экскреции эстриола. Секреция ДГАС надпочечниками плода прекращается, в связи с чем уровень эстриола быстро снижается.

2. **Анэнцефалия.** При живом плоде следующим по вероятности диагнозом является анэнцефалия. При этом состоянии надпочечники у плода отсутствуют или развиты слабо, уровень эстриола остается постоянным; гормон в основном поступает от матери.

3. **Дефицит плацентарной сульфатазы.** При нормальной костной системе у плода следующим по вероятности диагнозом является дефицит плацентарной сульфатазы. Это редкая аномалия, сцепленная с половой хромосомой; она встречается примерно 1 раз на 14 000 беременностей. При данной патологии 16-гидрокси-ДГАС не гидролизуется до свободного 16-гидрокси-ДГА в плаценте и, следовательно, в эстриол не ароматизируется. Это состояние можно диагностировать пренатально на ос-

новании повышения уровня ДГАС и 16-гидрокси-ДГАС в амниотической жидкости. Альтернативным диагностическим методом является нагрузочная проба, при которой ДГАС вводят беременной женщине внутривенно, после чего определяют процент его перехода в эстрон или эстрадиол. Низкий уровень перехода или его полное отсутствие указывает на дефицит плацентарной сульфатазы. Однако подобные пренатальные исследования весьма трудоемки и редко требуются при ведении беременности. Главным акушерским осложнением дефицита плацентарной сульфатазы, так же как при анэнцефалии, является возможное перенашивание беременности вследствие отсутствия созревания шейки матки, а также внутриутробная гибель плода. Вследствие этого могут быть показаны производство кесарева сечения или роды с акушерским пособием. Диагноз ставят сразу после родов, проверяя на небольшом участке плаценты ее способность гидролизировать ДГАС *in vitro*. Все описанные в литературе случаи касаются новорожденных мужского пола, у которых отмечен ихтиоз.

4. **Врожденная гипоплазия надпочечников.** Данный диагноз является альтернативой дефициту плацентарной сульфатазы. Поэтому педиатр должен быть предупрежден о возможности этой патологии, а при резком ухудшении состояния ребенка после рождения необходимо вводить кортизол. Однако во всех случаях врожденной гипоплазии надпочечников у детей, родившихся в Мельбурнской Королевской женской больнице, имелись и другие врожденные аномалии, несовместимые с жизнью. Пренатальная дифференциальная диагностика основывается на выявлении очень низкого уровня ДГАС и 16-гидрокси-ДГАС в амниотической жидкости, так же как и при анэнцефалии.

Состояния, связанные с умеренно низкой экскрецией эстриола (4—11 мг/сут после 32 нед беременности):

1. **Плацентарная недостаточность.** Плацентарная недостаточность — самая распространенная причина низкой экскреции эстриола и ее выявление составляет основную цель исследования. Однако, прежде чем ставить данный диагноз, необходимо рассмотреть другие причины умеренно низкой экскреции эстриола (см. ниже).

2. **Неполный сбор мочи.** Эта возможность всегда имеется при исследовании мочи, собираемой в строго определенное время. Поэтому лаборатория, выполняющая анализ, должна быть на чеку. Некоторое указание на возможную ошибку может дать объем порции мочи, особенно при серийном взятии. Полезным показателем является и определение удельного веса во всех пробах мочи, получаемых лабораторией. Однако коррекция значений на основании удельного веса или содержания креатинина не рекомендуется. Лучше поставить под сомнение результат и потребовать новой порции мочи, предварительно вновь проинструктировав пациентку относительно методов ее сбора. Мелкие ошибки, не выявленные с помощью указанных методов проверки,

играют относительно небольшую роль; они присутствуют и в популяционном исследовании, на основании которого устанавливаются пределы нормальных колебаний.

3. Терапия кортизолом и его аналогами. Кортизол и его аналоги при введении резко подавляют продуцирование ДГА надпочечниками беременной женщины. Некоторая часть препарата переходит через плацентарный барьер и частично подавляет секрецию ДГА и надпочечниками плода. Однако обычные поддерживающие дозы кортизола и его аналогов редко приводят к снижению экскреции эстриола более чем на 50% от величин, наблюдаемых при отсутствии терапии гормонами. Поэтому, если беременная получает гидрокортизон, то уровень эстриола, составляющий менее 50% нижней границы нормы, следует рассматривать как указание на плацентарную недостаточность. Тем не менее стероидные препараты, применяемые с целью ускорения созревания легких плода, назначают в таких дозах, которые полностью обесценивают диагностическую ценность определения эстриола в течение недели после введения стероидов.

4. Антибиотики. Введение ампициллина может способствовать снижению уровня эстриола в моче на $\frac{1}{3}$ вследствие нарушения кишечного метаболизма и сокращения объема эстриол-3-глюкуронида, возвращающегося в печень. Подобный эффект, вероятно, связан с изменением кишечной флоры, вызываемым антибиотиком.

5. Манделамин. Прием манделамина — антисептического средства против инфекции мочевого пузыря — сопровождается выделением его с мочой, что оказывает значительное влияние на результаты определения эстриола при использовании большинства методик нерадиоиммунного анализа. Последние включают в себя нагревание с сильными кислотами; оно высвобождает из манделамина формальдегид, который в нагретой кислоте вступает в реакцию с эстриолом, представляющим собой фенол, в результате чего образуется смола бакелитового типа. Это сразу отражается на характере анализов, так как лаборатория получает абсолютно «пустые» значения. После прекращения приема препарата он быстро выводится из организма и через три дня можно получить значимые величины уровня эстриола.

Прогестерон

Прогестерон секретируется желтым телом и плацентой. Его продуцирование можно контролировать определением уровня в сыворотке крови или прегнандиол-глюкуронида в моче радиоиммунным методом, а также определением содержания прегнандиола методом газожидкостной хроматографии после гидролиза глюкуронида. На рис. 5 и 6 представлено содержание прогестерона в сыворотке крови и прегнандиола в моче в тече-

ние беременности. Динамика изменения у них одинакова. Уровень гормона непрерывно повышается начиная с момента овуляции в цикле зачатия и достигает максимума примерно к 36-й неделе беременности; после родов он быстро снижается. В течение беременности содержание прогестерона увеличивается всего в 6—10 раз, в то время как уровень эстрогенов возрастает в 1000 раз. Тем не менее при интерпретации данных о содержании прегнандиола во время беременности следует помнить два важных момента:

Во-первых, с тех пор как экскреция прегнандиола превысила 2 мг/сут в лютеиновой фазе цикла зачатия, она уже не опустится ниже этого уровня на протяжении всей беременности. Таким образом, уровень ниже 2 мг/сут указывает на смерть плода.

Во-вторых, если содержание прегнандиола превышает 2 мг/сут в течение двух и более недель или если оно составляет более 2 мг/сут через 17 и более дней после установленной овуляции, это свидетельствует о наличии беременности.

Определение уровня прогестерона в сыворотке крови или прегнандиола в моче наиболее ценно в первом триместре беременности, например, при ведении больных с привычными выкидышами в анамнезе. Однако и в более поздние сроки беременности это исследование дает ценную информацию о функции плаценты в тех условиях, когда определение эстриола не дает правильной картины, например, при дефиците плацентарной сульфатазы или после лечения большими дозами кортикостероидов.

Плацентарный лактоген

Плацентарный лактоген (ПЛ) представляет собой полипептид с одной цепью и молекулярной массой 22 300. Он продуцируется плацентой и по биологической активности приближается к гипофизарному пролактину и гормону роста. ПЛ имеет короткий период полураспада — 20—40 мин, в моче обнаруживаются только его следы. ПЛ определяется в сыворотке крови матери через 5—6 нед после последней менструации. Его концентрация неуклонно возрастает и достигает максимума примерно к 36-й неделе беременности. Продуцируемое количество гормона отражает массу плаценты так же, как и количество прогестерона в сыворотке крови. Методы радиоиммунного определения ПЛ дешевы и просты, промышленность выпускает стандартные наборы для анализа. Таким образом, определение ПЛ широко применяется как тест функции плаценты. Однако оно дает менее ценную информацию, чем определение эстриола. Как и определение прогестерона, изучение содержания ПЛ играет важную роль в поздние сроки беременности в тех случаях, когда уровень эстриола не дает правильной картины. Низкое содержание гормона наблюдается при пузырном заносе.

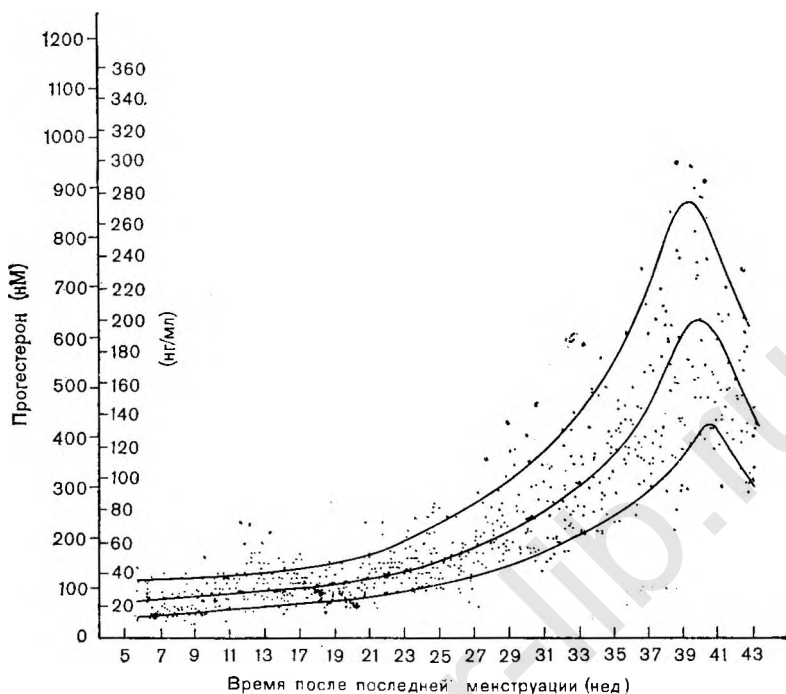


Рис. 5. Динамика содержания прогестерона в сыворотке крови во время беременности, определенная радиоиммунным методом в той же группе, что и на рис. 1.

Представлены 10-я, 50-я и 90-я процентиля.

Другие специфические белки беременности

В последних исследованиях с использованием иммунохимических методов в материнской крови выявлено по меньшей мере 8 белков, синтезируемых непосредственно плацентой. Их биологическое действие неизвестно, но некоторые из них изучались как возможные показатели функции плаценты. Это β 1-гликопротеид беременности (SP_1) и связанный с беременностью протеин А плазмы (РАРР-А). Оба имеют период полураспада свыше 24 ч. Они легко поддаются определению радиоиммунным методом, но не имеют никаких преимуществ перед ПЛ в оценке функции плаценты.

Плацентарные нагрузочные пробы

Многие исследователи пытались оценивать функцию плаценты в динамике на основании ее способности метаболизировать ДГАС (в дозе 50 мг) при его внутривенном введении матери. При этом использовались различные параметры, такие как определение периода полураспада введенного ДГАС или ответная

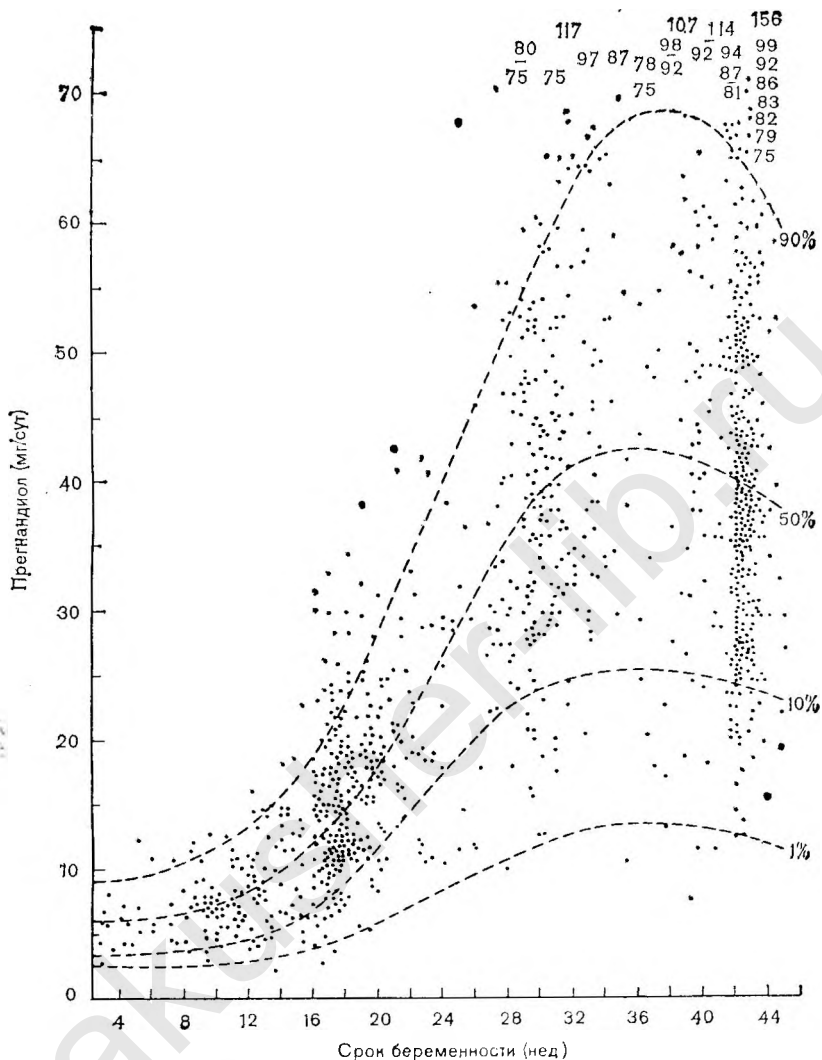


Рис. 6. Динамика уровня прегнандиола в моче во время беременности у 480 женщин начиная со дня последней менструации.

Представлены линии 1-й, 10-й, 50-й и 90-й перцентилей. Отличие от нормального менструального цикла заключается в том, что диапазон значений перед овуляцией менее 2 мг/сут, в лютеиновую фазу — 2—9 мг/сут². Результаты получены методом газожидкостной хроматографии [Brown et al., 1970].

реакция уровня эстрадиола, эстрона или андростендиона сыворотки крови. Способность плаценты метаболизировать ДГАС бывает сниженной при беременности, сопровождающейся высоким риском вследствие плацентарной недостаточности. Однако, согласно общему мнению, широкий разброс результатов нагру-

зочной пробы снижает ее ценность и делает ее не более информативной, чем простое определение эстриола в моче. Более того, эти пробы чрезвычайно инвазивны и требуют много времени, так что их применение можно было бы считать целесообразным только в том случае, если бы они давали очень ценную информацию.

Применение гормональных исследований в ранние периоды беременности

Угрожающий выкидыш

При беременности, которая может завершиться выкидышем вследствие наличия этиологического фактора со стороны плода или плаценты, уровень эстрогенов и прогестерона вначале повышается нормально, но затем начинает снижаться (рис. 7). На этой стадии при ультразвуковом исследовании выявляется картина нормальной беременности или признаки погибшего плодного яйца. Содержание трех гормонов постоянно снижается и примерно через две недели у беременной начинается кровотечение, что является одним из клинических признаков начавшегося выкидыша. К этому времени уровень эстрогенов снижается до значений, определяемых вне беременности, содержание прегнандиола составляет менее 2 мг/сут, свидетельствуя о нежизнеспособности плодного яйца. Уровень ХГ, который вначале дает положительный результат при проведении пробы на беременность, также снижается, но более медленными темпами, чем уровень стероидных гормонов, так что в момент кровотечения проба на беременность зачастую все еще дает положительные результаты. В других случаях результаты определения содержания ХГ, эстрогенов и прегнандиола, которое соответствует сроку беременности у женщин с кровотечением, указывают на то, что плодное яйцо жизнеспособно.

Прямым методом оценки нормального развития беременности ранних сроков является ультразвуковое исследование. Однако с его помощью сердце плода продолжает определяться до момента его гибели, тогда как падение уровня гормонов указывает на нарушение нормальных процессов беременности задолго до этого. Следует отметить, что назначение прогестерона в данной ситуации не имеет никакой терапевтической ценности, разве что дает эффект плацебо. Введение гестагенов может отсрочить выкидыш и способствовать переходу неизбежного аборта в неразвивающуюся беременность. Гормональные анализы полезны в случае привычного выкидыша в анамнезе. При выкидыше в результате истмико-цервикальной недостаточности уровень гормонов повышается нормально до момента прерывания беременности и поэтому при данном состоянии прогностической ценности не имеет.

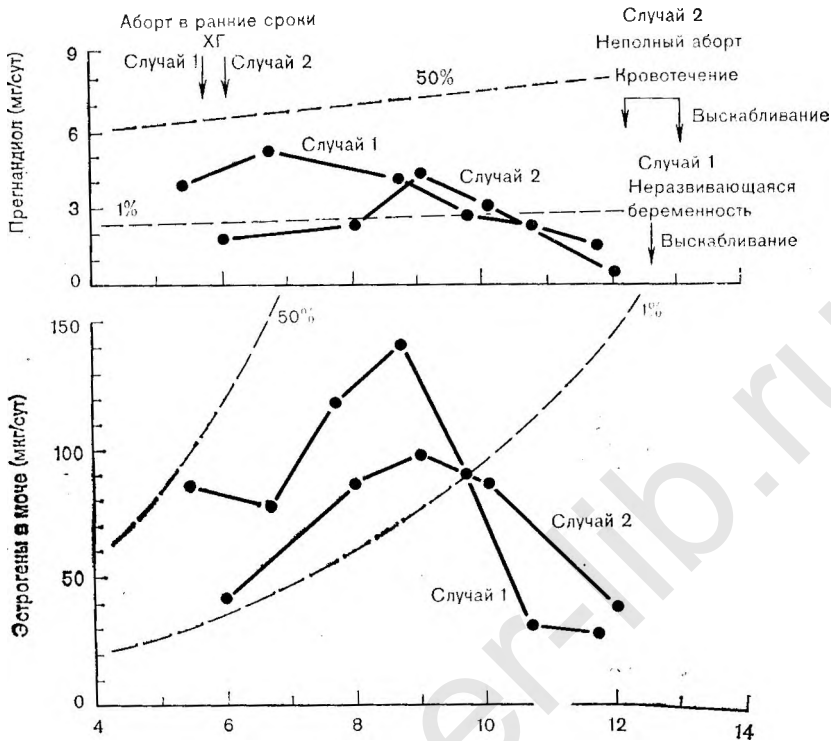


Рис. 7. Уровень эстрогенов и прегнандиола в моче при аборте в I триместре беременности.

Показаны 1-я и 50-я процентиля для развивающейся беременности.

Внематочная беременность

Содержание гормонов, определяемое при внематочной беременности, чрезвычайно разнообразно. Плодное яйцо или не продуцирует гормонов в значимых количествах, или его функциональное состояние сохраняется, или оно уже подверглось некротическим изменениям к моменту разрыва плодовместилища. При внематочной беременности уровень ХГ, эстрогенов и прегнандиола может быть нормальным, но во многих случаях он снижен и ХГ продуцируется в количествах, недостаточных для получения положительной пробы на беременность. При исследовании бесплодных женщин было отмечено два случая трубной беременности, не оказавшей никакого влияния на характер суточных изменений уровня ЛГ, эстрогенов и прогестерона. Затем была нормальная менструация и примерно через 2 нед после нее — овуляция (по данным гормональных исследований). Через несколько дней произошел разрыв маточной трубы. Как показало гистологическое исследование, срок беременности был равен одному месяцу.

Пузырный занос

В диагностике пузырного заноса методом выбора в настоящее время стало ультразвуковое исследование. Однако имеются два характерных типа изменений гормонов, позволяющих безошибочно отличить пузырный занос от физиологической беременности. При первом, наиболее известном, типе изменений определяются очень высокие концентрации ХГ, когда экскреция гормона с мочой составляет от 500 000 до 5 000 000 ЕД/сут. Такие значения позволяют поставить диагноз пузырного заноса. В этих случаях в яичниках матери часто находят кисты желтого тела вследствие избыточной стимуляции ХГ. Они способны продуцировать эстрогены и прогестерон, и уровень этих гормонов находится в пределах, свойственных ранним срокам беременности. Второй тип изменений встречается примерно в половине случаев недиагностированного пузырного заноса. При этом величина ХГ находится в пределах, характерных для нормальной беременности. Ткань пузырного заноса при отсутствии плода обладает очень ограниченной способностью синтезировать эстрогены и прогестерон, поэтому их продуцирование находится в пределах значений, определяемых вне беременности. Картина при этом такая же, как при угрожающем выкидыше с погибшим плодом. Поэтому, хотя результаты гормонального исследования и не дают оснований для диагностики пузырного заноса, можно сделать вывод о серьезной патологии беременности. Эти два типа изменений можно проиллюстрировать следующими примерами.

У беременной А. уровень ХГ в моче составил 5 000 000 ЕД/сут, содержание общих эстрогенов — 339 мкг/сут и уровень прегнандиола — 3,8 мг/сут. В этом случае содержание ХГ позволило поставить диагноз пузырного заноса.

У беременной Б. уровень ХГ был равен 50 000 ЕД/сут, содержание общих эстрогенов — 25 мкг/сут, прегнандиола — 0,5 мг/сут. Содержание стероидных гормонов указывало на нежизнеспособную беременность и необходимость проведения дальнейших исследований.

Такие же два типа изменений встречаются при хориокарциноме. Наибольшую клиническую ценность определение ХГ имеет при наблюдении за женщинами с трофобластической болезнью. Так, регулярное исследование крови или мочи позволяет исключить хориокарциному после удаления пузырного заноса. Подобным же образом с помощью гормональных исследований можно проследить за реакцией хориокарциномы на цитотоксические препараты. Высокий процент успеха терапии связывают с применением этого чувствительного маркера злокачественной ткани. Для этой цели требуется самый чувствительный и специфичный РИА, способный отличать ХГ, продуцируемый остаточной опухолью, от ЛГ, секретируемого гипофизом.

Определение эстриола как тест функционального состояния фетоплацентарной системы в III триместре беременности

Определение эстриола в моче — лучший из имеющихся гормональных тестов для оценки функции фетоплацентарной системы в III триместре беременности. Интерпретация результатов основывается на сравнении со значениями, приведенными на рис. 8. Представлены данные 2219 определений уровня эстриола во время 635 беременностей. Во всех случаях срок был уточнен, ребенок родился живым. Нижняя граница нормы, определенная по методике Bgown и соавт. (1968), составляет 2 мг/сут при сроке в 20 нед, 8 мг/сут при сроке в 30 нед и 12 мг/сут в 40 нед и более. Эти значения составляют примерно 10-ю процентиль результатов, представленных на рис. 8. В «истинных» значениях, получаемых с помощью автоанализатора, нижняя граница нормы будет равна 3 мг/сут в 20 нед, 13 мг/сут в 30 нед и 20 мг/сут в 40 нед и более.

В серии результатов, представленных на рис. 8, многоплодные беременности и беременности крупным плодом сконцентрированы над 90-й процентилью, задержка роста плода и высокого риска беременности — ниже 10-й процентиля.

Обычно пробу проводят по следующим показаниям:

1. Отягощенный акушерский анамнез (аномалии развития плода, мертворождение, внутриутробная задержка роста).

2. Внутриутробная задержка роста; клиническое проявление отставания роста плода от сроков беременности и данные ультразвукового исследования о минимальном приросте величины бипариетального диаметра головки плода; неправильное соотношение размеров головки и туловища плода; снижение объема амниотической жидкости и малая толщина подкожно-жировой клетчатки.

3. Поздний токсикоз, гипертензия, патология почек, кровотечение во время беременности, диабет и перенашивание беременности.

4. Изменение двигательной активности плода.

5. Низкий уровень эстриола.

6. Патологические результаты кардиотокографии.

Такие показания встречаются в половине всех беременностей, поэтому определение уровня эстриола предлагается в качестве обязательного скрининг-теста для всех беременных. Последние 10 лет это практикуется в Мельбурнском акушерском госпитале «Мэрсис», где всем беременным, посещающим родовую консультацию, определяют суточную экскрецию эстриола с мочой в 30 и 36 нед беременности.

При обнаружении низкого уровня эстриола исследование повторяют с тем, чтобы исключить вероятность неправильного сбора мочи. При подтверждении низкого уровня гормона исследование вместе с кардиотокографией повторяют 1—3 ра-

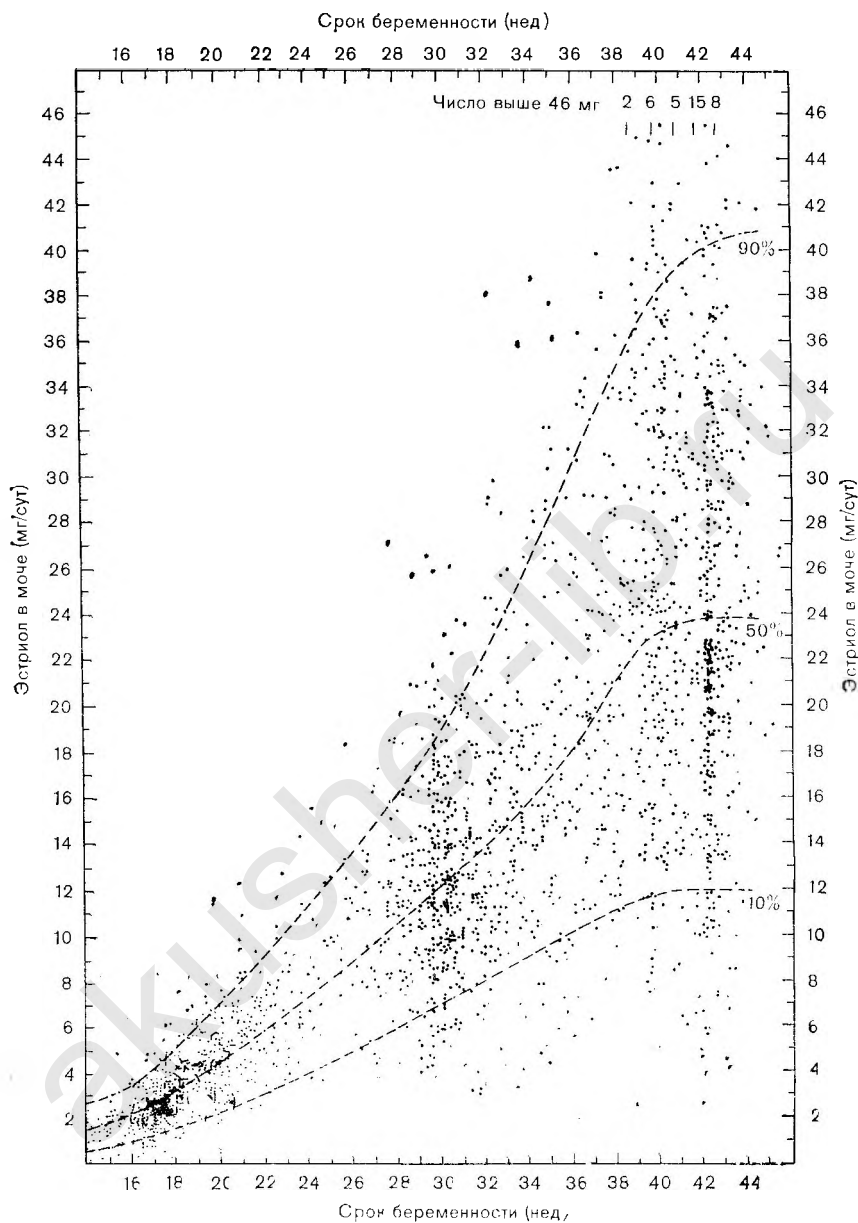


Рис. 8. Уровень эстриола в моче: представлены данные изучения 635 беременностей с указанием 10-й, 50-й и 90-й перцентилей.

Сроки беременности уточнены, плод родился живым [Beischer et al., 1969].

за в неделю в зависимости от степени тяжести нарушения. Колебание величины экскреции эстриола в районе нижней границы нормы является обнадеживающим признаком, но указывает на необходимость непрерывного наблюдения. Стабильность уровня эстриола, особенно в 34—38 нед, когда в норме экскреция эстриола возрастает быстрыми темпами, или его снижение указывает на риск для плода. Рассматривая эти тенденции изменений, следует помнить, что нормальное суточное колебание экскреции эстриола с мочой у отдельных беременных (у 1 из 20) может достигать до $\pm 40\%$. Так, если в один день определяется величина, скажем, 12 мг/сут, на другой день она может снизиться до 7,2 мг/сут. Однако при нормальном течении беременности на третий день уровень эстриола возвращается примерно к 12 мг/сут. Если же значения остаются низкими или продолжают падать, можно сделать вывод, что состояние плода ухудшается. Решение о вызывании досрочных родов принимается на основании всех имеющихся данных, включая, в частности, кардиотокографию и срок беременности.

Таким образом, определение содержания эстриола следует в первую очередь рассматривать в качестве скрининг-теста, дающего клиницисту основания для беспокойства. Тем не менее быстрое снижение содержания эстриола до низкого уровня — причина, сама по себе достаточная для того, чтобы немедленно вызвать роды при доношенной беременности.

При проведении в 1966 г. анализа ценности метода определения эстриола было отмечено, что даже при однократном выявлении низкого уровня эстриола перинатальная смертность во время беременности, осложненной гипертензией, поздним токсикозом и патологией почек, составила 23%. В то время ее частота в группе с нормальным содержанием эстриола составила 1,7%. По данным акушерского госпиталя «Мэрсси», охватывающим 27 787 беременностей, перинатальная смертность начала снижаться начиная с 1971 г. В 1978—1979 гг. в группе беременных с низким содержанием эстриола она составила 2,5—3,9%, с нормальным — 0,7%. Таким образом, в группе с низким содержанием эстриола усовершенствование метода ведения беременности привело к восьмикратному снижению перинатальной смертности за 13 лет, в группе с нормальным уровнем гормона — на 50%. По данным акушерского госпиталя «Мэрсси», частота перинатальной смерти плода, больших пороков развития и малой массы новорожденного (ниже 10-й процентиля) статистически достоверно выше в группе беременных с низким уровнем эстриола. Определение его содержания имеет целью выявление нормальных во всех других отношениях плодов, у которых в результате ухудшения функции плаценты развивается гипоксия и гибель которых можно предотвратить. Как показывают опубликованные сообщения, эта цель в общих чертах достигнута.

Функция эстриола во время беременности

Продуцирование больших количеств эстриола во время беременности встречается у человека, гориллы и шимпанзе — трех приматов, ходящих в вертикальном положении. Состояния, сопровождающиеся очень низкой экскрецией эстриола, — анэнцефалия и дефицит плацентарной сульфатазы — обычно характеризуются пролонгированием беременности и отсутствием созревания шейки матки. Представляется, что эстриол принимает участие в сложных механизмах, обеспечивающих закрытое состояние шейки на протяжении всей беременности, а затем ее созревание и сглаживание во время родов. Доказано, что при экстраамниальном введении в относительно небольших дозах эстриол способствует быстрому созреванию шейки матки.

Роль гормонов в возникновении родовой деятельности

По общепринятому в настоящее время мнению, сигнал к возникновению родовой деятельности поступает от плода. Происходящие при этом процессы достаточно полно изучены на овце. У этого вида животных повышение продуцирования кортизола надпочечниками плода дает начало целому каскаду реакций от первоначального снижения уровня прогестерона в организме матери до повышения продуцирования эстриола плодом и, наконец, резкого повышения синтеза простагландинов. Последние «включают» процесс родов. У человека доказательства действия именно этих путей менее определены. Как показано на рис. 5 и 6, среднее продуцирование прогестерона начинает снижаться после 36 нед беременности, однако это не является общей закономерностью, присущей всем беременностям. Более того, изменения содержания простагландинов не получили пока документального подтверждения, но считается, что они носят местный характер в рамках системы матка — яичники и поэтому не выявляются в крови. Исследования в данном направлении продолжаются.

Послеродовой период и лактация

После рождения плода и плаценты содержание в крови всех гормонов, уровень которых во время беременности был повышен (за исключением пролактина), быстро снижается до величин, выявляемых вне беременности. В первое время яичники остаются неактивными. Во время беременности рост молочных желез стимулировался высоким содержанием эстрогенов и прогестерона, а также повышением уровня гипофизарного пролактина и, возможно, плацентарного лактогена. Падение уровня эстрогенов и прогестерона в процессе родов дает толчок лактации. В секрети молока принимают участие прак-

тически все гормоны, включая гормон роста, а также гормоны щитовидной железы и коры надпочечников. Однако самую важную роль играют пролактин из передней доли гипофиза и окситоцин из его задней доли. Окситоцин высвобождается через невральные пути при акте сосания ребенком или при ожидании его матерью. Окситоцин вызывает отделение молока. Акт сосания, кроме того, дает толчок высвобождению пролактина, который поддерживает функцию молочной железы и принимает участие в секреции молока. Во время кормления грудью вначале происходит резкий подъем уровня окситоцина, затем более медленное возрастание содержания пролактина; к концу кормления отмечается снижение уровня окситоцина с последующим более медленным снижением содержания пролактина. Последнее увеличивается на протяжении всей беременности, вероятно, вследствие высоких темпов продукции эстрогенов. Во время родов уровень пролактина высок, затем медленно снижается, и через 6 мес после родов он приближается к величине, имевшей место до беременности. Временное повышение уровня гормона при каждом кормлении грудью происходит на фоне общего медленного снижения. Даже после возвращения средних величин к таковым, наблюдаемым вне беременности, каждое кормление по-прежнему вызывает кратковременный подъем его содержания, выходящий за пределы нормального диапазона колебаний.

При грудном вскармливании ребенка яичники матери вначале находятся в состоянии полного покоя, так как высокий уровень пролактина подавляет действие ФСГ. По мере его снижения функция яичников восстанавливается, но этот процесс весьма различается по своему характеру у разных женщин. У одних аменорея может продолжаться до 18 мес кормления грудью, у других функция яичников восстанавливается в течение 6 мес. Характер активности яичников также бывает различным. В последние месяцы аменореи может иметь место некоторая фоновая активность и первые менструальные циклы могут быть ановуляторными. Даже после установления овуляторных циклов последние часто имеют укороченную лютеиновую фазу, в связи с чем зачатие невозможно. Фертильность в первые менструальные циклы зависит от продолжительности лактации; овуляторные циклы, которые устанавливаются в первые 6 мес после родов, обычно имеют укороченную лютеиновую фазу, в то время как циклы, которые устанавливаются через 10 мес, обычно с самого начала фертильны. За прекращением кормления грудью быстро следует восстановление функции яичников. У женщин, не кормящих грудью, яичниковый цикл восстанавливается в течение нескольких месяцев после родов, однако первые циклы также могут иметь укороченную фазу желтого тела.

В развитых странах кормлению грудью не является надежным способом контрацепции. Однако в развивающихся стра-

нах, где детей кормят грудью на протяжении гораздо более длительного периода времени, это, как неоднократно указывалось, дает более повсеместный контрацептивный эффект в отношении удлинения промежутков между родами, чем любые программы планирования семьи.

Список литературы

- Bangham D. R., Storing P. L.* Standardization of human chorionic gonadotrophin, HCG subunits and pregnancy tests. — *Lancet*, 1982, 1, 390.
- Beischer N. A., Brown J. B., Smith M. A., Townsend L.* Studies in prolonged pregnancy. II. Clinical results and urinary estriol excretion in prolonged pregnancy. — *Amer. J. Obstet. Gynecol.*, 1969, 103, 483—495.
- Beischer N. A., Brown J. B.* Current status of estrogen assays in Obstetrics and Gynecology. Part 2. Estrogen assays in late pregnancy. — *Obstet. Gynec. Survey*, 1972, 27, 303—343.
- Brown J. B., Beischer N. A.* Current status of estrogen assay in Gynecology and Obstetrics. Part 1. Estrogen assays in Gynecology and early pregnancy. — *Obstet. Gynec., Survey*, 1972, 27, 205—235.
- Brown J. B.* Urinary excretion of oestrogen during pregnancy, lactation and the re-establishment of menstruation. — *Lancet*, 1956, 1, 704—707.
- Brown J. B., Evans J. H., Beischer N. A., Campbell D. G., Fortune D. W.* Hormone levels in threatened abortion. — *J. Obstet. Gynaec. Brit. Cwlth.*, 1970, 77, 690—700.
- Brown J. B., MacLeod S. C., Macnaughtan C., Smith M. A., Smyth B.* A rapid method for estimating oestrogen in urine using a semiautomatic extractor. — *J. Endocr.*, 1968, 42, 5—15.

Пренатальная диагностика патологии плода

А. ДЖ. ЭНДРИУС, М. Н. КОЧИ, Г. Л. ГИЛБЕРТ, Д. Л. ХЭЙ,
И. И. КРУМИНС, М. Б. СМИТ (A. G. ANDREWS, M. N. CAUCHI,
G. L. GILBERT, D. L. HAY, E. I. KRUMINS, M. B. SMITH)

Введение

Пренатальная диагностика нарушений, которые могут оказать влияние на развитие плода, приобретает все большее значение в свете усовершенствования методик получения и анализа проб амниотической жидкости и крови плода. В настоящей главе дается краткое описание основных диагностических процедур для выявления биохимических, цитогенетических, гематологических, иммунологических и микробиологических нарушений.

Методики получения плодного материала

Амниоскопия. Получение проб амниотической жидкости относительно просто при минимальной частоте осложнений. Исследование амниотической жидкости имеет ценность в I триместре беременности; в ней проводится биохимическое определение альфа-фетопротеина и цитогенетический анализ клеток. В более поздние сроки беременности число жизнеспособных клеток в амниотической жидкости уменьшается, и следовательно, культуры, пригодные, например, для хромосомного анализа, вырастить гораздо труднее. При сроке примерно в 30 нед определение в амниотической жидкости величины отношения Л/С (лецитин/сфингомиелин), а также содержания билирубина и креатинина дает дополнительную диагностическую информацию о ряде нарушений.

Фетоскопия. Метод фетоскопии получил распространение недавно и используется для аспирации проб крови плода из плаценты или пуповины в месте ее прикрепления к плаценте. Основные цели фетоскопического исследования представлены в табл. 6. Помимо использования в качестве метода для непосредственного осмотра частей тела плода, оно позволяет брать его кровь для диагностики ряда гематологических и биохими-

1. Прямая визуализация

Аномалии развития лица, например, волчья пасть
Аномалии развития конечностей, например, полидактилия
Аномалии развития брюшной стенки, например, пупочная грыжа
Половые органы (например, для определения пола плода)
Прочее, например, мозговая грыжа

2. Взятие крови плода

Эритроциты: гемоглобинопатии, эритроцитарные ферменты
Плазма: гемофилия
Лимфоциты: иммунологическое исследование
Нейтрофилы: хронический гранулематоз
Тромбоциты: тромбоцитопении

3. Взятие других тканей

Кожа: а) кариотип
б) диагностика врожденных изменений кожи, например, ихтиоза
в) биохимический анализ
Волос: белковый анализ
Мышца: миопатии

ческих нарушений. Метод позволяет получать для исследования и другие ткани (кожу, волосы, мышцы).

Плацентоцентез. Пункция плаценты вслепую или аспирация крови плода из плаценты. Этот метод применялся до введения в практику фетоскопии. Он до сих пор иногда используется при отсутствии надлежащих средств для фетоскопии, однако частота осложнений при нем выше, чем при фетоскопии.

Трансцервикальная аспирация ворсин хориона. В последнее время культивирование клеток, взятых из ворсин хориона в ранние сроки беременности (8—12 нед), позволило проводить цитогенетическое исследование и изучение ДНК в самом начале беременности.

Показания к пренатальной диагностике

В большой степени виды нарушений, подлежащих антенатальной диагностике, и контингент беременных, направляемых на исследование, определяются наличием средств и оборудования. Хотя повсеместно признан факт повышения риска хромосомных нарушений по мере увеличения возраста матери, последний, считающийся показанием к проведению исследования, колеблется в широких пределах (от 35 до 40 лет) в зависимости от возможностей медицинского учреждения. Диагностика менее распространенных метаболических нарушений обычно проводится в специализированных лабораториях, куда направля-

Т а б л и ц а 7. Показания к пренатальной диагностике

Состояние	Требуемый материал	Метод
1. Нарушения, связанные с возрастом матери: хромосомные aberrации, например, трисомия 21, 18, 13, XXУ, XXX	Фибробласты	Хромосомный анализ
2. Патология у предыдущего ребенка: а) трисомия 21 б) другая хромосомная аномалия	Клетки АЖ	Хромосомный анализ
3. Структурные хромосомные аномалии у родителей: например, 13 q, 14q; 14 q; 21 q; 21 q, 22 q	Фибробласты АЖ	Хромосомный анализ
4. Метаболические нарушения: липидоз мукополисахаридоз аномалии метаболизма амнионокислот аномалии метаболизма углеводов прочее	АЖ, плазма крови плода	Биохимический анализ
5. Дефекты нервной трубки: Spina bifida	АЖ	Определение α -ФП
6. Гематологические нарушения: β -талассемия гемоглобин S гемофилия Группы крови плода (несовместимость по Rh и АВ0 системам) Нейтрофилы — хронический гранулематоз Лимфоциты — иммунологические нарушения Гемолитическая анемия новорожденного α -Талассемия и другие нарушения, связанные с делецией гена	Кровь плода Чистая плазма крови плода Эритроциты плода Кровь плода Кровь плода АЖ, кровь плода Фибробласты АЖ	Синтез цепей глобина Свертывающая активность фактора VIII Определение группы крови Тесты функции нейтрофилов Иммунологические тесты Определение билирубина, полный анализ крови Методики гибридизации ДНК
7. Зрелость плода	АЖ	Определение величины отношения Л/С после 30 нед

ются пробы амниотической жидкости. Диагностика гематологических изменений требует более или менее чистого образца крови плода, что до недавнего времени было сдерживающим фактором. Возможно, методика рекомбинации ДНК устранил необходимость работы с чистой пробой гемоглобина и соответствующую диагностику можно будет проводить на культурах клеток амниотической жидкости или трофобласта. Диагностика гемофилии зависит от наличия чистой плазмы крови плода, а также лабораторных средств для определения свертывающей активности фактора VIII.

В табл. 7 обобщены виды нарушений, которые могут быть диагностированы пренатально с помощью исследования амниотической жидкости (АЖ), клеток АЖ или крови плода.

Альфа-фетопротеин

Альфа-фетопротеин (α -ФП) играет важную роль во внутриутробной диагностике пороков развития нервной трубки плода (ПРНТ), а также служит маркером для выявления и ведения некоторых форм рака (печеночно-клеточный и опухоли из зародышевых клеток). В данном разделе обсуждается клиническое применение определения α -ФП в амниотической жидкости и сыворотке крови с указанием применяемых методик.

Введение

Незначительные количества α -ФП (менее 10 мкг/л), продуцируемого печенью, определяются в сыворотке крови у здоровых небеременных взрослых женщин. Уровень α -ФП в крови увеличивается по мере развития беременности и достигает пика (менее 500 мкг/л) в 38 нед. Появление α -ФП в крови матери обычно является результатом трансудации белков амниотической жидкости (АЖ) через плацентарный барьер и, следовательно, имеет плодовое происхождение. У плода α -ФП синтезируется первоначально желточным мешком; однако при сроке в 30 дней беременности основным местом синтеза становится печень. Концентрация α -ФП в сыворотке крови плода повышается до максимальных значений (до 3 г/л) в 12—14 нед беременности, затем его уровень постепенно снижается вплоть до конца беременности. Содержание, характерное для взрослого человека, достигается через 20 месяцев после рождения. Интересно отметить, что максимальная концентрация α -ФП в жидких средах плода и амниотической жидкости не коррелирует с его пиками в сыворотке крови матери (табл. 8). Это является следствием изменений структуры плаценты в процессе развития беременности. Плацента человека становится более проницаемой во вторую половину беременности, что приводит к увеличению перехода α -ФП из амниотической жидкости. Соотношение концентраций α -ФП в сыворотке кро-

Таблица 8. Содержание α -ФП в сыворотке крови матери и амниотической жидкости

Срок беременности (нед)	α -ФП в АЖ (мг/л)	α -ФП в сыворотке крови матери (мкг/л)
14	22 \pm 8,5	25 \pm 7,0
15	20 \pm 7,5	30 \pm 7,5
16	18 \pm 7,0	40 \pm 12,0
18	14 \pm 6,5	50 \pm 14,5
20	11 \pm 5,4	58 \pm 18,5
25	3 \pm 1,9	70 \pm 24,5
30	2 \pm 1,5	85 \pm 31,0
38	1 \pm 0,8	115 \pm 45,5

ви плода, амниотической жидкости и сыворотке крови матери составляет приблизительно 30 000 : 200 : 1.

α -ФП сходен с альбумином по последовательности расположения элементов и размеру аминокислотной молекулы; его молекулярная масса равна примерно 65 000. При электрофорезе он мигрирует в район α_1 . В отличие от альбумина α -ФП — гликопротеид, содержащий 3—4% углеводов. Вследствие различий в углеводной части α -ФП отличается микрогетерогенностью и может подразделяться на субфракции по изоэлектрическим точкам (рJ 4,8 и 5,2) и по сродству к конканавалину А и лентил-лектину при связывании. Биологическая роль α -ФП пока неясна. Имеющиеся в настоящее время гипотезы связывают α -ФП с транспортной функцией аналогично альбумину или отводят ему роль в подавлении иммунного реагирования между организмами матери и плода.

Альфа-фетопроtein амниотической жидкости

Физиологическая беременность. Уровень α -ФП в амниотической жидкости колеблется в зависимости от срока беременности параллельно изменениям концентрации в сыворотке крови плода. Максимальные значения (<35 мг/л) имеют место в 12—14 нед беременности с постепенным снижением к 20 нед и более быстрым падением в дальнейшем. Источником α -ФП в амниотической жидкости является моча плода.

Пороки развития нервной трубки плода (ПРНТ). В тех случаях, когда пороки развития нервной трубки связаны с дефектом развития костной и кожной ткани над ней, просачивание белков сыворотки или спинномозговой жидкости от плода в амниотическую жидкость приводит к повышению уровня α -ФП. При отсутствии свода черепа при анэнцефалии содержание α -ФП значительно повышено; однако при spina bifida дефект костного покрытия спинного мозга приводит к тому, что уровень α -ФП только на 3—8 стандартных отклонений (СО) превышает средний уровень для данных сроков беременности.

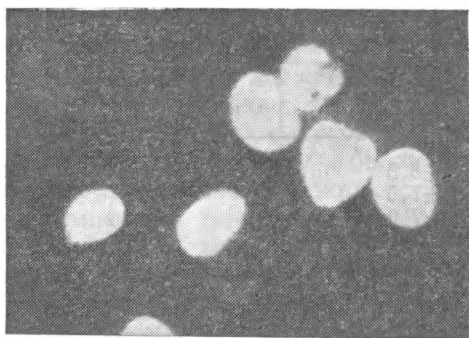


Рис. 9. Иммунофлюоресцентное окрашивание гемоглобина плода (F-клеток).

При рождении все эритроциты окрашиваются антителом к гемоглобину F, а у взрослых окрашивается только 5% клеток. После плодово-материнского кровотока число F-клеток достоверно увеличивается.

В некоторых случаях *spina bifida* (10%) костный дефект покрыт толстым слоем кожи, предотвращающим просачивание. При этих «закрытых» ПРНТ содержание α -ФП в амниотической жидкости находится в допустимых пределах. При анэнцефалии плода в поздние сроки беременности обычно обнаруживается многоводие. Высказывалось предположение, что плод обычно заглатывает АЖ, которая абсорбируется в кровь плода. Поскольку при анэнцефалии у плода часто отсутствует механизм глотания, в поздние сроки беременности объем АЖ бывает увеличен. В тех случаях, когда повышение уровня α -ФП в АЖ сомнительно ($3 \text{ CO} < x > 5 \text{ CO}$), рекомендуются дальнейшие исследования. К нему относится изучение субфракций α -ФП, наблюдение быстро прилипающих клеток в культуре, определение повышенного уровня ацетилхолинэстеразы в АЖ и ультразвуковое исследование.

Ложные результаты. Ошибка в сроке беременности более чем на 3 нед часто может привести к получению ложноположительных или ложноотрицательных результатов. В тех случаях, когда время последней менструации вызывает сомнения, точные данные о сроке беременности можно получить с помощью ультразвукового исследования. Ложноположительные результаты бывают следствием «загрязнения» пробы АЖ кровью плода при амниоцентезе. Наличие крови можно проверить путем обнаружения гемоглобина плода (HbF) с помощью электрофореза или методом его флюоресцентной локализации, а также определением эритроцитов плода (тест Kleihauer) (рис. 9). Внутритробная гибель или тяжелый дистресс плода часто связаны с повышением уровня α -ФП в АЖ, возможно, в результате просачивания сыворотки крови плода в АЖ. В таких случаях АЖ обычно приобретает грязный оттенок в результате контаминации эритроцитами и продуцирования метгемоглобина; обычно это сопровождается определенными клиническими симптомами и подтверждается низкой экскрецией эстрогенов.

Ложноотрицательные результаты могут иметь место, когда жидкость по ошибке получена не из амниотического, а из мочевого пузыря. Загрязнение мочой подтверждается определе-

нием содержания креатинина. К сожалению, ценность определения α -ФП в диагностике ПРНТ снижается при сроках беременности более 20 нед. Как при физиологической беременности, так и при беременности, осложненной ПРНТ, уровень α -ФП в АЖ после 20 нед значительно снижается, уменьшается также и степень его повышения при ПРНТ по сравнению с нормой. Наличие многоводия еще более усложняет диагностику в поздние сроки беременности.

Субфракции α -ФП. Современными исследованиями характера субфракций α -ФП в АЖ выявлены различия между нормальной беременностью и беременностью, осложненной ПРНТ. На основании различной способности к связыванию с конканавалином-А (кон-А) определяются два типа α -ФП — тип А, который связывается, и тип Б, не обладающий этой способностью. При нормальной беременности в амниотической жидкости тип Б по отношению к суммарному α -ФП составляет в среднем около 40% в 14 нед беременности и снижается до 12% к 20 нед. В сыворотке крови плода величина отношения типа Б к общему содержанию составляет приблизительно 10%; непосредственное просачивание α -ФП из участка поражения нервной трубки приводит к снижению этой величины в АЖ. При сомнительном повышении уровня α -ФП дифференцировать беременность, осложненную ПРНТ, от нормальной можно с помощью определения величины отношений субфракций. Следует помнить, что попадание в АЖ крови плода может привести к ложноположительным результатам. Кроме того, при сроках более 20 нед отмечается некоторое совпадение параметров, свойственных нормальной беременности, с таковыми при наличии ПРНТ.

Прочие врожденные нарушения. С повышением уровня α -ФП связан и ряд других врожденных нарушений, кроме ПРНТ. К ним относятся такие хромосомные aberrации, как синдром Тернера (45XO) и врожденный нефроз.

Альфа-фетопротеин сыворотки крови

Во время беременности определение α -ФП в сыворотке крови используется в антенатальной диагностике врожденных пороков и при определении тактики ведения беременности. Будучи онкофетальным белком, α -ФП служит также ценным маркером для выявления некоторых видов рака и наблюдения за больными.

Сыворотка крови матери

Антенатальная диагностика ПРНТ. В общей популяции частота ПРНТ составляет приблизительно 2:1000 родов, причем частота анэнцефалии и spina bifida в отдельности равна 1:1000. При наличии в анамнезе рождения первого ребенка с ПРНТ

вероятность рождения второго ребенка с ПРНТ составляет 5%. При рождении двух детей с подобным пороком развития она возрастает до 13%. Многие программы массового обследования с определением α -ФП только в АЖ предусматривают наблюдение лишь за этой «группой риска». Однако более 90% детей с ПРНТ рождаются у матерей, не имевших в анамнезе рождения детей с этим пороком. Определение уровня α -ФП в сыворотке крови матери при сроке беременности 16—18 нед дает возможность выявить анэнцефалию в 88%, spina bifida — в 54% случаев. Взятие сыворотки крови у матери является простой процедурой, не представляющей опасности для плода. Основная проблема программ массового обследования на основании сыворотки крови матери заключается в том, что повышение уровня α -ФП в сыворотке крови наблюдается при многих состояниях. К ним относятся многоплодная беременность, внутриутробная смерть плода, угрожающий выкидыш и резус-конфликтная беременность, а также диабет и патология печени у беременной. Кроме того, повышение содержания α -ФП у матери может быть вызвано плодово-материнским кровотечением, развивающимся самопроизвольно либо в результате амниоцентеза. Случаи кажущегося повышения уровня α -ФП в результате ошибочного определения срока беременности обычно исключаются ультразвуковым исследованием.

Беременность, сопровождающаяся высоким риском. Содержание α -ФП в сыворотке крови матери обычно зависит от двух факторов: концентрации α -ФП в АЖ и изменений проницаемости плаценты. Осложнения беременности, сопровождающиеся изменением целостности плаценты (кровотечение, дистресс плода, угрожающий выкидыш), ведут к повышению уровня α -ФП в сыворотке крови беременной. Подобным же образом при беременности, осложненной резус-изоиммунизацией и диабетом, связанное с этими состояниями увеличение площади поверхности плаценты приводит к повышению уровня α -ФП в сыворотке. В качестве биохимического показателя этих осложнений определение α -ФП может рассматриваться только как вспомогательный тест в дополнение к таким более надежным методам, как определение содержания эстрогенов, плацентарного лактогена и хорионического гонадотропина.

При трофобластической болезни уровень таких плацентарных белков, как ХГ, значительно повышен, в то время как белки плода, например, α -ФП, отсутствуют. Следовательно, определение уровня α -ФП может иметь ценность в том случае, когда диагноз пузырного заноса или хориокарциномы вызывает сомнения, а содержание ХГ находится в пределах нормы.

Субфракции α -ФП в сыворотке крови беременной. После исключения всех случаев ошибочного срока и осложнений беременности остается все же большая группа женщин (не менее 40%), которые при повышенном уровне α -ФП в сыворотке крови рожают нормальных детей. Эта ситуация остается серьез-

ной проблемой программ массового обследования с использованием сыворотки крови матери. Повышение уровня α -ФП в сыворотке крови беременной может быть обусловлено самопроизвольным или искусственно вызванным плодово-материнским кровотечением (ПМК). Попадание крови плода в кровоток матери легко выявляется положительной реакцией Клейхауэра. Однако при транссудации АЖ в сыворотку крови матери для подтверждения диагноза кровотечения нет простого теста. Относительные количества субфракций α -ФП в сыворотке крови плода отличаются от таковых в АЖ. Проведенные в последнее время исследования динамики α -ФП в сыворотке крови беременной методом хроматографии на Кон-А-агарозе позволили определить, имеет ли место повышение уровня α -ФП вследствие искусственно вызванного ПМК плодового происхождения или связано с АЖ. Анализ гетерогенности α -ФП в сыворотке крови беременной, возможно, позволит дифференцировать нормальную беременность от беременности плодом с ПРНТ.

Оценка степени зрелости легких плода

Незрелость легких плода является основной причиной гибели недоношенного новорожденного. Как показали исследования последних лет, во время беременности в околоплодных водах появляется сурфактант, количество и качество которого определяется его продуцированием в легком. Сурфактант способствует поддержанию стабильного низкого поверхностного натяжения на границе между воздухом и жидкостью в альвеолах. Благодаря сурфактанту снижается та величина давления, которая необходима для растяжения легкого и предотвращения спадения альвеол. Респираторный дистресс-синдром (РДС) приводит к гибели новорожденного чаще, чем любая другая болезнь. Это нарушение определяется отсутствием легочного сурфактанта. В отсутствие нужных количеств сурфактанта затрудняется газообмен, развивается гипоксия, повышается сопротивление легочных сосудов, развивается гипоперфузия легкого. Постепенно образуются гиалиновые мембраны, состоящие из некротизированной альвеолярной ткани, эритроцитов и фибрина.

Сурфактант представляет собой сложную смесь липидов, белков и углеводов. В зрелом легком фосфолипиды составляют 90—95% от общего содержания, а липиды и фосфатидилхолин (лецитин) — 50—80% от фосфолипидной фракции (рис. 10). Фосфатидилхолин имеет биполярную химическую конфигурацию в гидрофильной холиновой группе и две боковые цепи гидрофобной насыщенной жирной кислоты. Другим важным компонентом является фосфатидилглицерин; он составляет 7—14% общего содержания фосфолипидов. В зрелом легком встречаются также и такие менее важные компоненты, как

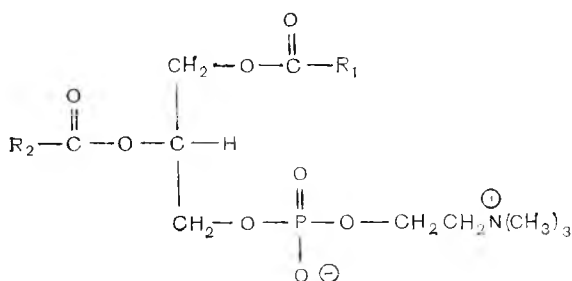


Рис. 10. Структура лецитина.

Лецитин из природных источников имеет вышеуказанную общую структуру, где R₁, R₂ — радикалы жирных кислот (миристил, пальмитил, стеарил).

фосфатидилинозитол, фосфатидилэтаноламин, сфингомиелин, фосфатидилсерин и лизолецитин.

Синтез фосфатидилхолина в легком плоде может осуществляться двумя путями. Более 90% сурфактантного лецитина образуется путем включения холина (рис. 11). Холин фосфорилируется и затем превращается в CDP-холин. Фермент холинфосфо-трансфераза катализирует реакцию, которая превращает CDP-холин в диглицерид, дающий фосфатидилхолин. Метилирование как другой путь биосинтеза вносит небольшой вклад в общее содержание лецитина (рис. 10). В этом процессе фосфатидилэтаноламин подвергается последовательному метилированию и образует фосфатидилхолин; диглицериды 1:2 являются предшественниками синтеза лецитина, фосфатидил-

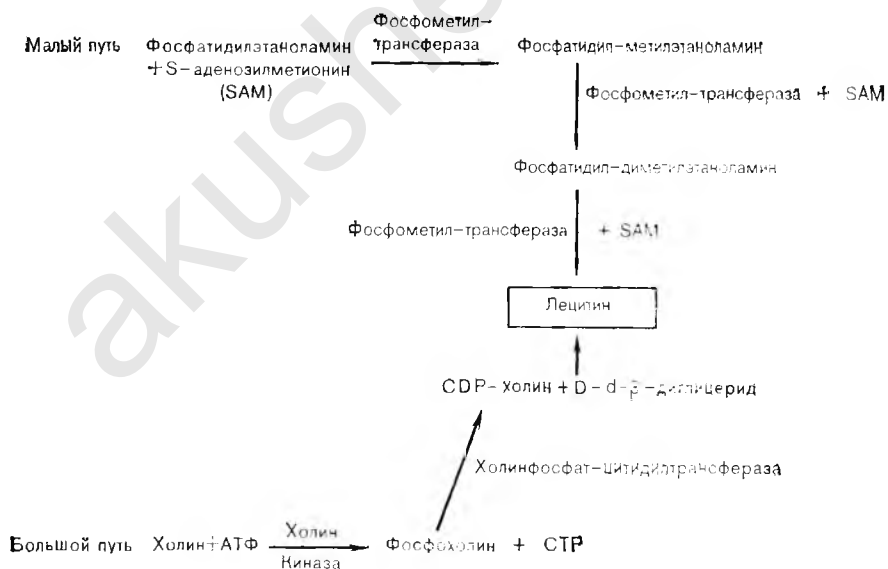


Рис. 11. Биосинтез лецитина.

глицерина и фосфатидилинозитола. Эти соединения образуются в результате гидролизного расщепления фосфатидиловой кислоты.

После 35—36 нед беременности наблюдается быстрое повышение активности на основном пути биосинтеза и связанное с ним повышение уровня лецитина в амниотической жидкости. Фосфолипидный сурфактант локализуется в основном в альвеолярных клетках II типа. Он накапливается в ламеллярных тельцах, откуда выделяется в альвеолы и переносится в амниотическую полость вместе с легочной жидкостью. Фосфатидилглицерин синтезируется в микросомах альвеолярных клеток II типа.

Перед плановым родовозбуждением или кесаревым сечением необходимо точно определить степень зрелости плода. Многие из имеющихся клинических методик оценки течения беременности зачастую дают неточные результаты и могут привести к неправильной клинической оценке степени зрелости плода.

Количественное определение легочного сурфактанта

Отношение Л/С. Уровень лецитина в амниотической жидкости значительно повышается приблизительно в 35 нед беременности, в то время как содержание сфингомиелина не изменяется (рис. 12). Сфингомиелин используется в качестве внутреннего стандарта для измерения относительного повышения уровня лецитина во время беременности. До 31—32 нед беременности концентрация сфингомиелина в амниотической жидкости превышает концентрацию лецитина. Затем содержание последнего стремительно возрастает до самых родов, и, по данным Ко-

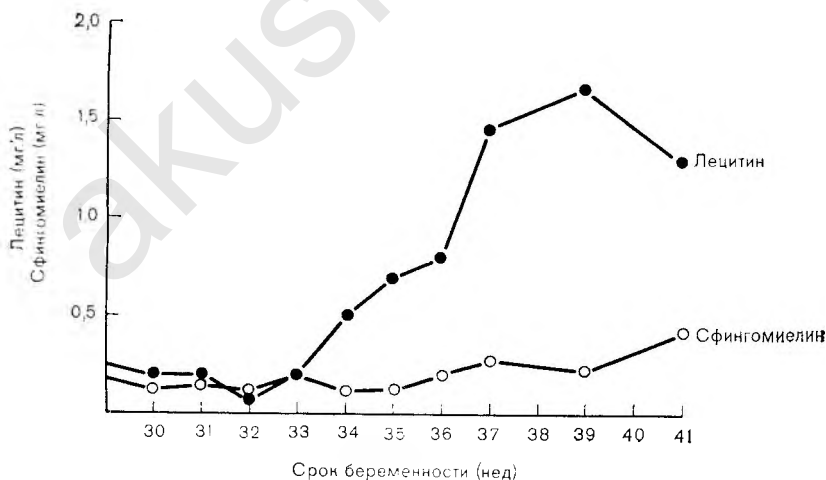
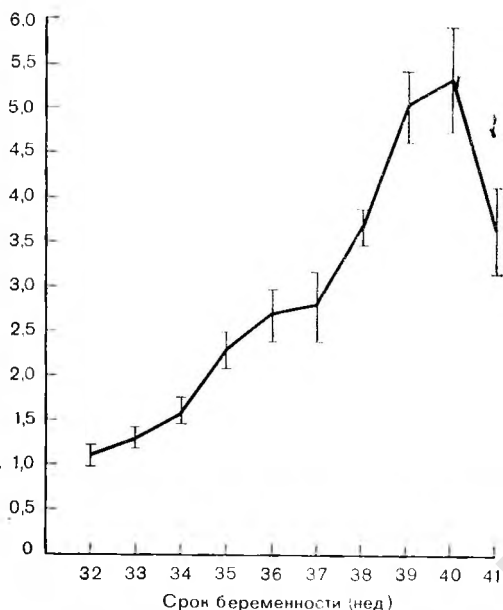


Рис. 12. Динамика содержания лецитина и сфингомиелина во время беременности.

Рис. 13. Динамика величины отношения лецитин/сфингомиелин (Л/С) во время беременности.



ролевского женского госпиталя, величина отношения Л/С, равная или превышающая 2:1, указывает на зрелость легких плода у 99% беременных женщин, не страдающих диабетом (рис. 13). При отношении, равном 1,5—1,9:1, примерно в 50% случаев можно ожидать развития РДС. При отношении ниже 1,5:1 риск последующего развития РДС повышается до 75%. На достоверность величины отношения Л/С оказывает влияние ряд факторов:

1. При взятии амниотической жидкости из сектора, расположенного около рта плода, величина отношения Л/С бывает выше (до 0,7:1), чем в среднем в амниотической жидкости.

2. Пробы амниотической жидкости, «загрязненные» кровью или меконием, лучше не анализировать, поскольку оба эти компонента содержат лецитин и сфингомиелин, влияние которых на величину Л/С непредсказуемо.

3. Определение отношения Л/С задолго до родов снижает прогностическую ценность теста.

4. На результат может повлиять способ обработки пробы после ее взятия. Если величину отношения Л/С не определяют сразу после взятия пробы, амниотическую жидкость следует заморозить до -20°C с целью предотвращения воздействия фосфолипаз. Кроме того, центрифугирование при скоростях, превышающих 3000 оборотов (необходимое для удаления клеточных остатков), приводит к снижению величины Л/С, а слишком малые скорости (менее 100 оборотов) обуславливают повышение этого показателя.

Следует помнить, что РДС может развиваться и в результате действия других факторов, кроме дефицита сурфактанта. Имеются сообщения, что у многих детей с тяжелой формой гемолитической болезни РДС развивается даже при нормальном соотношении Л/С. Асфиксия при рождении также часто приводит к развитию РДС в неонатальном периоде, несмотря на то, что перед родами величина отношения Л/С может превышать 2:1. По этой причине определение других сурфактантов амниотической жидкости, а именно фосфатидилэтаноламина (ФЭ), фосфатидилглицерина (ФГ) и фосфатидилинозитола (ФИ), может дать дополнительную информацию.

ФИ появляется в водах при сроке в 26—30 нед беременности; его содержание увеличивается параллельно росту величины Л/С до 35—36 нед, затем уменьшается. ФГ появляется в водах в 35 нед, его уровень стремительно возрастает между 37-й и 40-й нед беременности. По последним данным, при наличии ФГ и величины Л/С, указывающей на зрелость легких плода, РДС не развивается, несмотря на асфиксию и гемолитическую болезнь. ФГ определяют и у некоторых детей с величиной Л/С ниже 2:1. Это сочетание отмечается при так называемом «ускоренном» созревании легких плода в случаях тяжелой гипертензии беременных, длительного безводного промежутка и сахарного диабета.

О значимости определения отношения Л/С при диабете до сих пор существуют различные мнения. Одни авторы считают, что оно является слишком ненадежным показателем, не оправдывающим риск, связанный с проведением амниоцентеза. По данным других исследователей, ложноположительные результаты составляют лишь 3% при величине Л/С, равной или превышающей 2:1. Возможно, это противоречие связано с различием применяемых лабораторных методик. Однако более вероятно, что оно обусловлено гипергликемией и гиперинсулинемией плода, характерными для беременности, осложненной диабетом, которые изменяют характер синтеза легочного сурфактанта. Гиперинсулинемия может противодействовать влиянию кортизола на созревание легких, замедляя развитие клеток II типа и уменьшая продуцирование лецитина.

Другие варианты определения лецитина

Дипальмитоиллецитин представляет собой основной лецитин сурфактанта в зрелых легких, из чего следует, что концентрация пальмитиновой кислоты в амниотической жидкости достоверно повышается после 34 нед беременности и хорошо коррелирует с величиной Л/С. Оценивали также значение отношения уровня пальмитиновой кислоты к стеариновой (отношение ПК/СК). Оно стремительно возрастает в 35—36 недель беременности, достигая величины, превышающей 4,5:1. Средние значения отношения ПК/СК в амниотической жидкости бере-

Число исследований содержания пальмитиновой кислоты

Срок беременности (нед)	32	33	34	35	36	37	38	39	40	41
Беременные с диабетом	6	9	18	18	22	22	16	16	7	12
Беременные без диабета	11	9	13	26	32	40	40	31	26	15

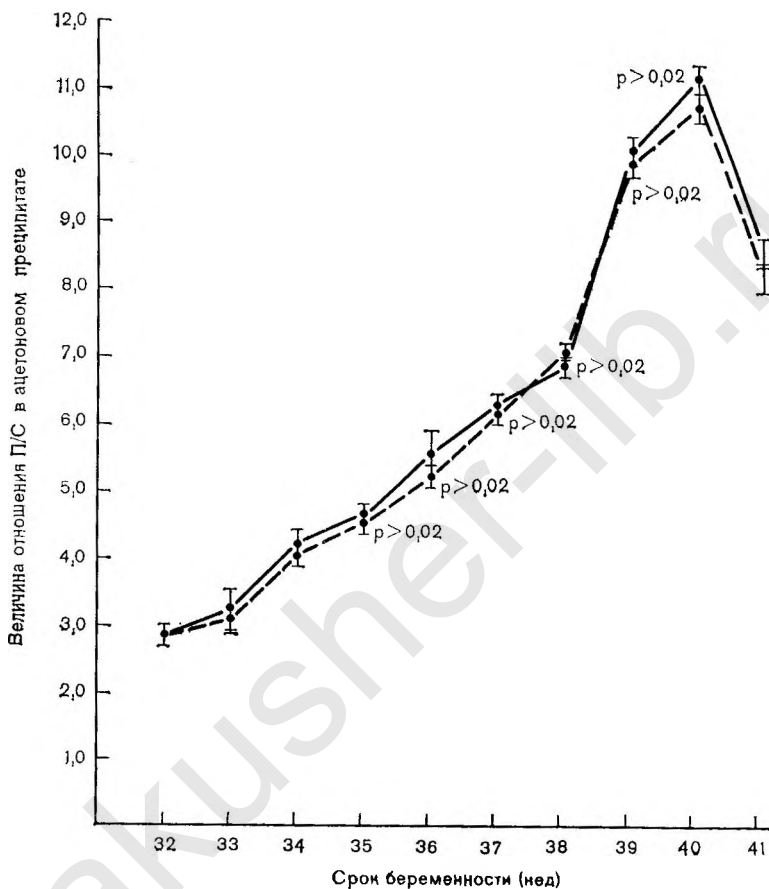


Рис. 14. Динамика величины отношения пальмитиновая кислота/стеариновая кислота в амниотической жидкости при неосложненной беременности и у беременных, больных диабетом.

менных с диабетом лучше коррелируют с исходом для новорожденного, чем величина Л/С (рис. 14).

Другие методы определения функции сурфактанта

Пенный тест. Это быстрая лабораторная процедура, основанная на способности легочного сурфактанта образовывать ста-

бильную пену в присутствии этанола. Этанол представляет собой непенящийся конкурентный сурфактант, который устраняет из пены белки, соли желчных и свободных жирных кислот. При концентрации этанола в 47,5% стабильные пузырьки пены после встряхивания обусловлены лецитином амниотической жидкости.

При получении полного кольца из пузырьков по мениску в амниотической жидкости, разведенной в отношении 1:2, РДС у новорожденного наблюдается редко. Согласно имеющимся данным, вероятность ошибки при отрицательном результате теста выше, чем при положительном. На обе группы результатов может влиять «загрязнение» амниотической жидкости в том смысле, что физические параметры стабильности пены изменяются под действием присутствующих в водах остатков клеток и кровяных телец.

Помутнение амниотической жидкости. Определение оптической плотности свежей пробы амниотической жидкости при длине волны 650 нм используется для оценки степени помутнения амниотической жидкости, которое, как полагают, зависит от общей ее концентрации. Оптическая плотность, равная или превышающая 0,15, хорошо коррелирует с величиной Л/С, свойственной зрелым легким.

Определение содержания мочевины, мочевой кислоты и креатинина в амниотической жидкости

В отличие от уровня мочевины и мочевой кислоты повышение содержания креатинина в амниотической жидкости по мере развития беременности носит почти линейный характер. Эти данные согласуются с изменениями функции почек у развивающегося плода. Прогрессирующее созревание клубочков способствует фильтрации мочевины, мочевой кислоты и креатинина, но по мере установления функции канальцев часть мочевины и мочевой кислоты реабсорбируется. Напротив, креатинин реабсорбции не подвергается. Уровень креатинина в амниотической жидкости хорошо коррелирует с величиной Л/С на протяжении всей беременности; последнее, равное 2:1, соответствует уровню креатинина в 0,15 ммоль/л.

Гормональные показатели

Кортикостероиды. Кортизол, очевидно, играет важную роль в созревании легких плода. Легкие плода человека содержат специфические глюкокортикоидные рецепторы, и повышенный уровень кортизола в амниотической жидкости часто, хотя и не всегда, соответствует величине Л/С, характерной для зрелых легких, и повышенной концентрации пальмитиновой кислоты. При

беременности, осложненной диабетом, повышение содержания кортизола в амниотической жидкости, обычно наблюдаемое при сроке 35 нед, иногда задерживается или отсутствует, и концентрация кортизола снижена. В настоящее время она имеет ограниченную ценность в качестве единственного показателя степени зрелости легких плода.

Пролактин. Предполагается, что пролактин стимулирует синтез пальмитиновой кислоты в клетках II типа. Низкий уровень пролактина в крови пуповины действительно коррелирует с последующим развитием РДС, в то время как при высоких концентрациях пролактина в пуповинной крови РДС встречается крайне редко.

Тиреоидные гормоны. Небольшое число исследований свидетельствуют, что у новорожденных с РДС достоверно снижена концентрация трийодтиронина и тироксина в крови пуповины. По данным одной из новейших работ, интраамниальное введение тироксина ускорило созревание плода у восьми беременных.

Зрелость легких при патологических состояниях

Ускорение или замедление развития легких может быть обусловлено некоторыми патологическими состояниями беременности. В этих случаях возникает несоответствие между стадией развития легких плода и хронологическими сроками беременности. При такой беременности может иметь место задержка или активация созревания легких.

Активация созревания легких отмечена при беременности, осложненной следующими состояниями: 1. гипертензивными нарушениями почечного или сердечно-сосудистого генеза или вследствие тяжелого токсикоза беременных; 2. гемоглобинопатиями; 3. сахарным диабетом (типы D, E, F, R); 4. хориоамнионитом; 5. плацентарной недостаточностью; 6. преждевременным излитием вод.

При всех указанных патологических состояниях ситуация стресса вызывает усиленный синтез эндогенных глюкокортикоидов, которые повышают активность ферментов, необходимых для синтеза сурфактанта.

Задержка созревания легких может быть вызвана 1. водяной плода; 2. сахарным диабетом (типы A, B и C).

Доказано, что инсулин блокирует образование лецитина, возможно, путем стимуляции и активизации фермента фосфодиэстеразы, что ведет к снижению уровня цАМФ, необходимого для синтеза лецитина. Однако и другие вероятные факторы, кроме инсулина, принимают при диабете участие в синтезе сурфактанта.

Другие методы определения сурфактанта в амниотической жидкости

Определение микровязкости (флюоресцентная поляризация)

В работах последних лет упоминается применение флюоресцентного углеводородного детектора для определения микровязкости амниотической жидкости. При этом исследовании 1,6-дифенил-1,3,5-гексатриен детектора при режиме в 365 нм поляризует падающие лучи в водной среде, излучая свет при длине волны свыше 418 нм. Результаты этих работ дают основание предположить, что такая методика поможет точно прогнозировать состояние новорожденного и вероятность развития РДС.

При смешивании с амниотической жидкостью вещество с детектора внедряется на углеводородном участке в двойной липидный слой (липосомы) присутствующих в ней фосфолипидов. Степень вращения в этой гидрофобной среде зависит от микровязкости липосомного окружения. Чем выше вязкость, тем эффективнее липосома противостоит вращению молекул детектора. Ограниченное вращение детектора приводит к деполяризации падающего света, степень которой можно измерить с помощью специального поляриметра, который в настоящее время появился в продаже под названием «Анализатор степени зрелости легких плода».

Быстрое снижение вязкости примерно после 36 нед указывает на наличие поверхностно-активных фосфолипидов. В первых исследованиях по этой методике показано, что она является отличным индикатором отношения Л/С при искусственной дисперсии и использовании искусственно созданных концентраций дипальмитоила-фосфатидилхолина и сфингомиелина. Последующие работы указали, что фосфатидилглицерин, фосфатидилсерин и фосфатидилинозитол в физиологических концентрациях также изменяют микровязкость.

В работе Gold и Mosley (1980) 149 проб амниотической жидкости, взятых не более чем за 48 ч до родов, были подвергнуты исследованию методом микровискозиметрии, точность прогноза состояния новорожденного и вероятности развития РДС составила 100%.

При использовании этого метода на результаты не влияет объем анализируемой амниотической жидкости, но оказывает воздействие «загрязнение» кровью или меконием в связи с тем, что липиды последних увеличивают вязкость липосом. Второй источник ошибок — центрифугирование перед исследованием.

Гипербарическая жидкостная хроматография

В последние годы гипербарическая жидкостная хроматография (ГБЖХ) достигла такой степени разработки, что стало возможным точно анализировать различный биологический материал,

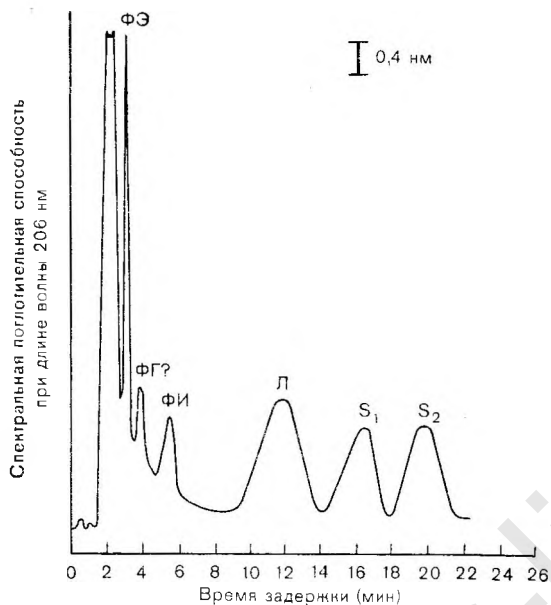


Рис. 15. Определение степени зрелости легких плода методом гипербарической жидкостной хроматографии (ГПЖХ), дающей низкие уровни лецитина до наступления зрелости легких.

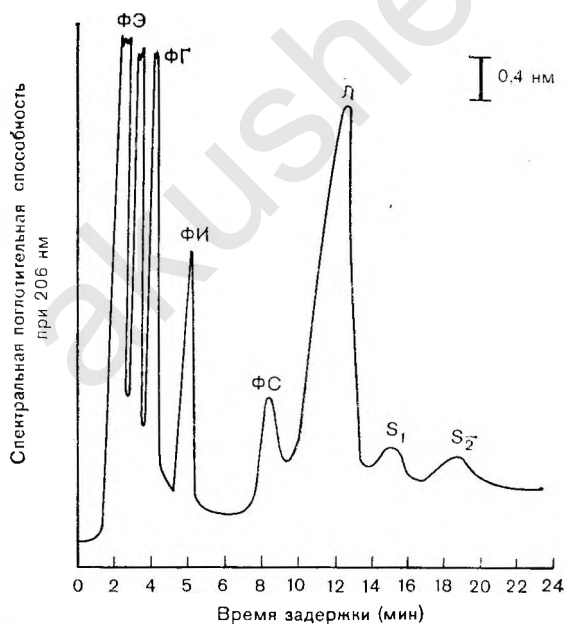


Рис. 16. Исследование методом ГПЖХ амниотической жидкости при наличии зрелого плода. Обращает на себя внимание высокий пик лецитина.

представляющий интерес для клинициста, в течение нескольких минут, а не нескольких часов, как при традиционном анализе методом тонкослойной хроматографии. В литературе пока нет описания клинического испытания на большом материале, где бы состояние новорожденных сопоставлялось с результатами исследования содержания фосфолипидов в амниотической жидкости методом ГБЖХ. Методика, разработанная в нашем госпитале, позволяет отделять, помимо лецитина (Л) и сфингомиелина, фосфатидилглицерин (ФГ), фосфатидилинозитол (ФИ), фосфатидилсерин (ФСС) и фосфатидилэтаноламин (ФЭ) менее чем за 25 мин. На рис. 15 и 16 представлены репрезентативные хроматографические данные выделения фосфолипидов из проб амниотической жидкости, взятой у одной и той же беременной до и после наступления зрелости легкого плода.

Заключение

Самой главной способностью новорожденного является осуществление акта дыхания, и открытие того факта, что сурфактант переходит из альвеол через развивающиеся воздухоносные пути в амниотическую жидкость, привело к разработке методов биохимического и биофизического анализа, которые, как показывает практика, дают полезную в клиническом отношении информацию при условии соблюдения всех средовых и технических требований и устранения посторонних влияний.

На развитие легочного сурфактанта могут оказать влияние многие физиологические, генетические и экологические факторы, не получившие пока объяснения. Этими факторами обуславливаются индивидуальные колебания, ведущие к ложноположительным и ложноотрицательным результатам, без которых не обходится ни одно исследование.

Пренатальная диагностика гемоглинопатий

Разработка методов исследования ДНК и получения крови от плода означает, что такие гемоглинопатии, как гомозиготная талассемия, серповидно-клеточная анемия и гемоглинозависимая водянка плода (болезнь Барта), могут быть выявлены у плода в 18—20 нед беременности.

Исследование ДНК

Гемоглинопатии в результате утраты глобинового гена (включая $\delta\beta$ -талассемию и некоторые формы α -талассемии) могут быть выявлены с помощью исследования ДНК. Для этого требуется получить из амниотической жидкости фибробласты в 16 нед беременности. Клетки культивируют, получают ДНК и изучают ее на предмет утраты генов путем определения способности ДНК к гибридизации с пробным материалом, содержа-

шим определенную последовательность генов, причем снижение этой способности указывает на наличие утраты глобинового гена. Альтернативный вариант исследования предусматривает расщепление ДНК на сегменты ограничивающей эндонуклеазой (вид ДНК-расщепляющего фермента) и изучение методом электрофореза, при котором определенное расположение фрагментов ДНК отражает наличие или отсутствие определенных глобиновых генов.

С помощью исследования ДНК можно диагностировать некоторые случаи серповидно-клеточной анемии и гомозиготной β -талассемии. При этих нарушениях β -глобиновый ген не изменен. Однако на участках действия некоторых ограничивающих эндонуклеаз наблюдается полиморфизм, ряд вариантов которого связывают с генами, несущими аномалии β -глобина. Таким образом, характер расположения фрагментов после обработки ДНК определенными эндонуклеазами можно использовать для диагностики β -глобиновых аномалий. Однако характер полиморфизма различается в различных популяциях, и исследование ДНК, возможно, имеет ограниченную ценность для антенатальной диагностики β -глобиновых гемоглобинопатий.

Взятие крови у плода

В начале 70-х годов были разработаны методы взятия крови у плода с помощью фетоскопии и аспирации плаценты. Получение крови путем фетоскопии обычно осуществляется в 17—18 нед беременности при местном обезболивании. Для этого применяют инструмент под названием «фетоскоп», состоящий из троакара, канюли, иглоскопа и источника света с волоконной оптикой (рис. 17).

Локализация плода и плаценты определяется с помощью ультразвукового сканирования. В норме плацента должна быть прикреплена на задней или боковой стенке матки. Прикреплению плаценты на передней стенке может препятствовать введению фетоскопа и затруднять осмотр плацентарных сосудов. Троакар, канюлю и иглоскоп вводят через брюшную стенку в плодный пузырь. При осмотре находят сосуды на поверхности плаценты, после чего по канюле проводят тонкую иглу. Из сосуда забирают примерно 50 мкл плодной крови.

Пробы, в которые может попасть материнская кровь из плаценты, затем исследуют на предмет содержания плодовых клеток. Для этой цели применяют электронный измеритель размеров частиц, способный отличать большие клетки плода от более мелких материнских.

Плацентарная аспирация представляет собой альтернативный метод получения крови плода. Он заключается во введении иглы в плаценту и аспирировании при ее постепенном выведении. Эта процедура обычно дает худшие по качеству порбы и сопровождается повышенным частоты осложнений.

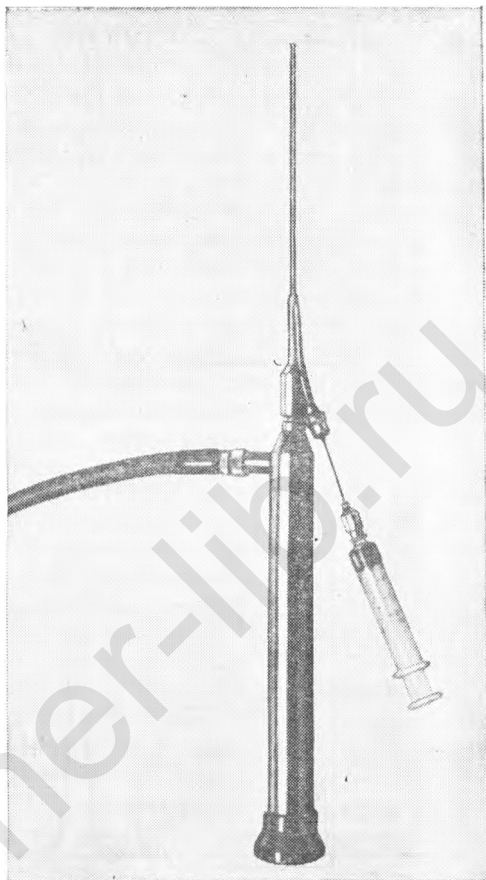
Рис. 17. Инструменты для взятия проб у плода (фетоскоп). Фетоскоп соединяется кабелем с источником света. Сам фетоскоп состоит из троакара, канюли и иглы 27 калибра, через которую берут кровь.

Исследование темпов синтеза глобиновой цепи

Эритроциты инкубируют с меченой аминокислотой ($[^3\text{H}]$ -лейцин), которая включается во вновь синтезируемые глобиновые цепи. Эти цепи выделяют методом ионообменной хроматографии и определяют темпы синтеза α -, β - и γ -глобиновых цепей. Типичная хроматограмма, полученная у нормального плода в 18 нед беременности, представлены на рис. 18. Выраженное снижение темпов синтеза β -глобина наблюдается при гомозиготной β -талассемии. Снижение величины отношения синтеза β/α и β/γ характерно для талассемии.

Для гомозиготного плода типична величина β/α и β/γ менее 0,035 (т. е. синтез цепи $\beta < 3,5\%$). В норме величина отношения β/α более 0,08, а β/γ более 0,12. Обычно с уверенностью отличить гетерозиготную малую талассемию от нормы невозможно. Этот метод может быть использован для диагностики других форм гемоглобинопатии. У детей с α -талассемией отмечается относительное снижение синтеза α -глобина, а на серповидно-клеточную анемию указывает отсутствие синтеза β^A и наличие синтеза β^S .

В некоторых случаях лучшие пробы, полученные с помощью фетоскопии, оказываются с примесью материнской крови. Если в пробе содержится до 60% материнских клеток, можно сделать поправку на синтез глобина в крови матери. Пробы с более высоким процентным содержанием материнских клеток обычно обрабатывают методом их избирательного гемолиза (реакция Orskov—Jacobs—Stewart) с целью обогащения клетками плода.



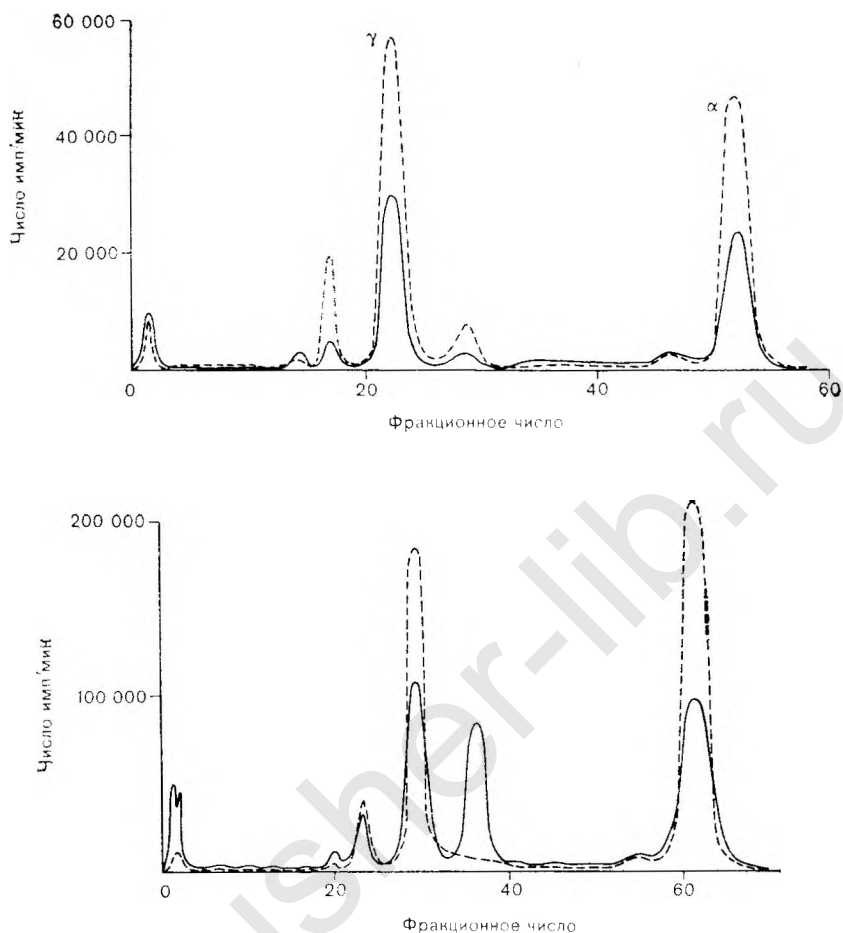


Рис. 18. Синтез глобина в пробах крови, полученной с помощью фетоскопии у плодов, составляющих группу риска развития гомозиготной β -талассемии. Меченый гемоллизат из ретикулоцитов плода смешивается с кратным количеством немеченого гемоллизата взрослого человека (носителя), и приготовленный с помощью кислоты и ацетона глобин затем анализируют методом ионообменной хроматографии. Спектральная поглощательная способность при длине волны 280 нм (сплошная линия), радиоактивность в пробах (поглощение ^3H -лейцина), число имп/мин (пунктирная линия). На верхнем графике пунктирной линией показано наличие некоторого синтеза β -глобина у здорового плода. На нижнем графике синтез β -глобина у плода с гомозиготной талассемией практически отсутствует.

Диагностика гемофилии методом фетоскопического исследования в ранние сроки беременности

Фактор VIII можно рассматривать как состоящий из трех связанных между собой, но отдельных компонентов. К ним относятся 1) антиген, связанный с фактором VIII (VIIIАГ), 2) свер-

тывающая активность фактора VIII (VIIIС), 3) кофактор ристоцетина (VIIIР).

В крови новорожденного VIIIС находится в концентрации, сравнимой с таковой у взрослого организма. Концентрация VIIIР в крови пуповины несколько превышает его уровень в крови взрослого. Фактор VIIIС не переходит через плацентарный барьер, так что имеющийся уровень отражает синтез фактора VIII плодом. В околоплодных водах этот фактор отсутствует.

Выявление фактора VIIIС с целью пренатальной диагностики гемофилии стало возможным в последние годы благодаря разработке методик получения чистой крови плода из сосудов пуповины во время фетоскопии при сроках около 18 нед беременности, а также развитию нового иммунорадиометрического исследования фактора VIIIС, т. е. метода выявления антигена, специфического для свертывающей активности фактора VIII и отличного от антигена фактора VIII. Для этой цели следует брать чистую пробу центрифугированной крови, без малейших примесей, что представляет значительные технические трудности. Однако, несмотря на это, пренатальная диагностика гемофилии у беременных, составляющих группу риска развития этой патологии, в настоящее время стала осуществима.

Осложнения фетоскопии

В центрах, имеющих надлежащее оборудование для проведения этого вмешательства, частота осложнений невысока при условии, что выполняется оно с достаточным вниманием и осторожностью при использовании ультразвукового исследования в масштабе реального времени для локализации плаценты и введения троакара.

К осложнениям относятся: а) получение недостаточного количества крови и необходимость повторной фетоскопии; б) смешивание крови плода с кровью матери (определяется методом Клейхауэра) или с помощью прибора, анализирующего размер эритроцитов и отличающего эритроциты плода от эритроцитов матери на основании их большего объема — средний клеточный объем (СКО) эритроцитов плода составляет около 140 фл, а СКО материнских эритроцитов обычно колеблется от 80 до 96 фл и снижается до 65—70 фл при тенденции к β -талассемии. Такие пробы пригодны для диагностики талассемии, но не могут быть использованы для выявления гемофилии; в) кровотечение из плаценты или пуповины; г) травматизация плода троакаром или канюлей — хороший ультразвуковой контроль уменьшает эту вероятность; д) кровотечение из брюшной стенки; е) подтекание амниотической жидкости; ж) потеря плода, которая может наблюдаться непосредственно после фетоскопии или через некоторое время после нее и регистрируется как преждевременное рождение. Как показывают данные Всемир-

ного Реестра по перинатальной диагностике талассемии за 1980 г., потеря плода имеет место не более чем в 7% случаев сразу после операции и не более чем в 4% случаев в виде преждевременного рождения. Эти показатели улучшаются по мере накопления опыта у оперирующего врача; 3) инфицирование организма матери, плода или полости амниона.

С лабораторной точки зрения к затруднению при постановке точного диагноза ведут следующие причины: а) недостаточное количество крови, б) нечистая проба, содержащая слишком большое количество материнских клеток или амниотической жидкости. Для концентрирования эритроцитов можно использовать метод концентрации, предложенный Orskov, в) в случае талассемии пограничные варианты β -синтеза дают сомнительную картину.

Цитогенетика в клинической практике

Цитогенетические исследования для выявления хромосомных аномалий являются неотъемлемой частью таких двух направлений, как лечение бесплодия и перинатология. Врачи, практикующие в этих областях, в определенной степени знакомы с наиболее распространенными показаниями к проведению хромосомного исследования. Этот раздел задуман как обзор современного состояния тех аспектов цитогенетических исследований, которые имеют непосредственное отношение к работе в данных областях. Фенотипические различия, или внешние морфологические характеристики — и как вариант нормы (например, цвет волос), и как патологическое отклонение (например, гипертензия), — можно рассматривать через призму четырех этиологических категорий.

1. Полигенные (многофакторные) нарушения, наступающие отчасти в результате кумулятивного действия нескольких генов или многих аллелей на одном локусе.

2. Аномальные гены в одном генетическом локусе (менделевские нарушения), ведущие к аномалиям минимум у 1% детей, родившихся живыми.

3. Тератогенные нарушения, возникающие в первую очередь в результате вредных воздействий внешней среды.

4. Хромосомные нарушения в результате изменения количества и структуры хромосом. Эти нарушения поражают около 0,5% детей, родившихся живыми (табл. 9). В настоящем разделе будет рассмотрена именно эта четвертая категория.

В соматических тканях хромосомы человека визуализируются лучше всего на той стадии клеточного цикла, которая называется метафазой митоза. В 1956 г. было установлено, что кариотип человека насчитывает 46 хромосом, т. е. 22 пары аутосом и 2 половые хромосомы (46, XX, ♀; 46, XY, ♂). Вскоре после этого было показано, что болезнь Дауна, синдром Эдвардса и

- I. Аномальное число хромосом:
 - A. Нерасхождение хромосом (НРХ) при мейозе (зародышевая линия):
 - 1) НРХ при первом мейотическом делении:
 - а) Аутосомии: трисомии 8, 9, 13, 18, 21, 22
 - б) Моносомии: 21, 47, XXX
 - 2) Половые хромосомы:
 - а) Трисомии: синдромы Клайнфелтера 47,XXY и тройной X,47,XXX
 - B. НРХ при втором мейотическом делении, например, 47,XYU
 - B. НРХ при обоих мейотических делениях, например, 48,XXXU, 48,XXXX, 48,XXYU
 - Г. Двойная трисомия: синдром Клайнфелтера и болезнь Дауна 48,XXY, +21
2. Митотическое нерасхождение (мозаицизм):

46,XY/47,XY, +21	Мозаичная болезнь Дауна
46,XX/45,X	Мозаичный синдром Тернера
46,XY/45,X	Смешанная дисгенезия гонад
46,XX/46,XY	Чистая дисгенезия гонад
3. Двойное оплодотворение:

46,XX/46,XY	Гермафродитизм
-------------	----------------
4. Полиплоидия:

В основном у абортусов, но иногда и у жизнеспособных новорожденных. Триплоидия, реже — тетраплоидия, однако это состояние несовместимо с жизнью.

* Анеуплоидия — изменение числа хромосом.

синдром Бартолина — Патау связаны с наличием лишней хромосомы (21, 18 и 13 соответственно, т. е. трисомией 21, 18 и 13), а синдромы Тернера и Клайнфелтера связаны с недостающей (у женщин) и лишней (у мужчин) X-хромосомой, т. е. 45, X и 47, XXY. Это стало очевидно, поскольку появилась возможность располагать хромосомы человека по их внешней форме и размеру.

Применение автордиографии (т. е. радиоактивного мечения ДНК) дало возможность однозначно идентифицировать большее количество этих хромосом по характеру репликации (характеру мечения), чем было возможно раньше только по морфологическим признакам (с 8 пар их число возросло до 18). Выяснилось, что 0,5% новорожденных имеют серьезные хромосомные дефекты, которые в целом носят случайный характер и примерно наполовину представляют собой дефекты половой хромосомы. Они оказывают невыраженное влияние на фенотип, которое врачи часто принимают за вариант нормы. Вторая половина — аутосомные дефекты, ведущие к тяжелым поражениям: задержке роста или умственного развития, множественным врожденным порокам и часто смерти в раннем возрасте.

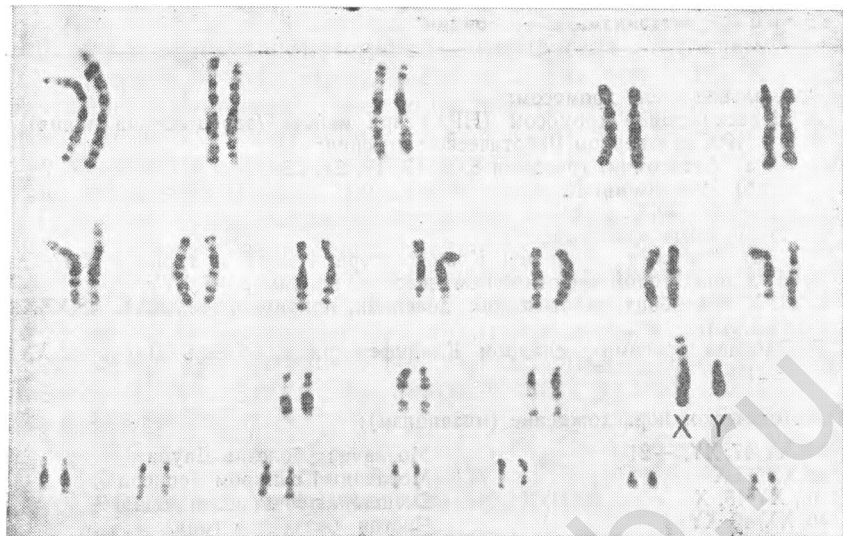


Рис. 19. Хромосомный анализ методом окрашивания по Гимзе (46,XY).

Начиная с 1970 г. разработка различных методов окрашивания полосами (banding) привела к тому, что усовершенствование анализа кариотипа человека пошло стремительными темпами. Эти методики дифференциального окрашивания позволяют однозначно определять и группировать по парам все хромосомы, так что в настоящее время возможно с точностью определить утрату или прибавление целой хромосомы или ее части и выявить перестройку во взаимном расположении хромосом. Предел разрешающей способности метода определяется шириной образующихся полос и в конечном счете пределом разрешающей способности оптического микроскопа.

Наиболее распространенным методом, применяемым при цитогенетическом исследовании, является окрашивание по Гимзе (G-окрашивание). Для получения этой видимой дифференциальной картины используются различные методики, но объединяет их конечная избирательная потеря какого-либо белка из хромосом перед окрашиванием (рис. 19).

К прочим методам окрашивания, имеющим специальное применение, относятся: **окрашивание квинакрином** (Q-окрашивание) — флюоресцентная краска с помощью ультрафиолетовых лучей выявляет оттенки интенсивности, дает картину, сходную с таковой при G-окрашивании.

Обратное окрашивание (R-окрашивание) — картина, обратная таковой при G- и Q-окрашивании, применяется для выявления терминальных перестроек.

Центромерное окрашивание (C-окрашивание) — избирательное окрашивание центромерного гетерохроматина, применяется

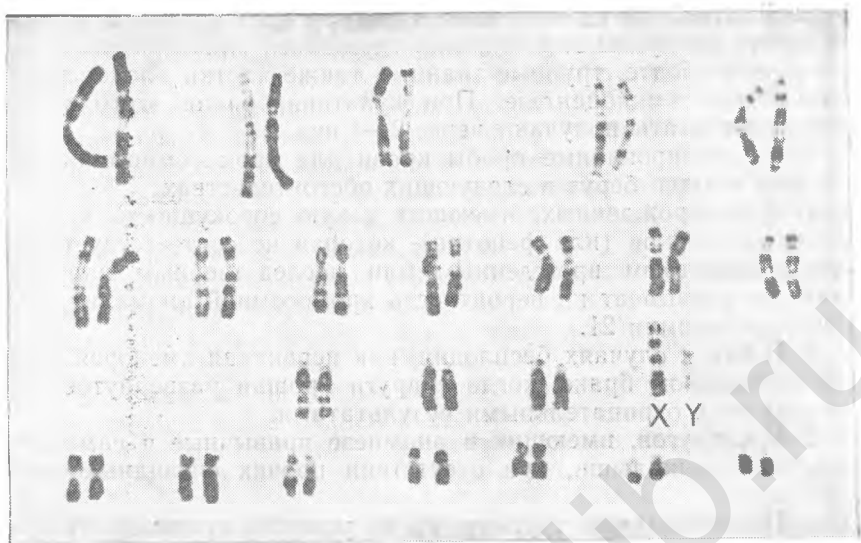


Рис. 20. Хромосомный анализ методом репликационного окрашивания (46,XY).

для определения гетерохроматических вариантов (полиморфизмов).

Репликационное окрашивание. В последнее время импульсное включение бромдеоксиуридина в активно делящиеся клетки в фазу репликации клеточного цикла используется для получения рисунков репликации. Они в принципе сходны с такими при G- и R-окрашивании, где используются более традиционные методики. Преимущество этого метода заключается в немедленной дифференциации гетерохроматина, репликация которого происходит позже (рис. 20).

Большинство серьезных аутомомных дефектов возникают *de novo*. Их влияние на фенотип очевидно уже в первый месяц эмбриогенеза; эффективная терапия здесь невозможна. Однако совершенно очевидно, что некоторые серьезные хромосомные пороки находятся в зависимости от возраста матери. Подсчитано, что, если женщины старше 35 лет воздержатся от деторождения, частота этих пороков снизится примерно на $1/3$ — $1/2$.

Получение достаточного для исследования количества нужных клеток (т. е. клеток в метафазу митоза) требует, в частности, культивирования проб, полученных в асептических условиях, в искусственной среде до тех пор, пока клетки не размножатся до нужного количества. Культуры клеток обычно подразделяются на два класса:

1. Кратковременные суспензии. К ним относятся культуры лейкоцитов периферической крови, которые выращивают в течение 2—3 дней.

2. Длительные однослойные культуры фибробластов. К ним относятся продукты зачатия, ткани плодного яйца при самопроизвольном аборте, трупные ткани, а также клетки плода, получаемые при амниоцентезе. При культивировании этого материала результаты получают через 2—4 нед.

Гепаринизированные пробы крови для хромосомного исследования обычно берут в следующих обстоятельствах:

1. У новорожденных, имеющих такую совокупность клинических признаков (или фенотип), которая не соответствует никаким известным врожденным или наследственным нарушениям, но указывает на вероятность хромосомной аномалии, например, трисомии 21.

2. В таких случаях бесплодия, как первичная аменорея, или при бесплодном браке, когда супруги прошли развернутое обследование с отрицательными результатами.

3. У супругов, имеющих в анамнезе привычные и самопроизвольные выкидыши, при отсутствии прочих очевидных причин.

4. По показаниям трупную кровь успешно культивируют даже через двое суток после гибели.

Длительные культуры фибробластов выращивают из проб, которые берут при следующих патологических состояниях.

1. Ткани при самопроизвольном аборте или диагностическом выскабливании в тех случаях имеющих в анамнезе привычных выкидышей или анэмбрионии, когда прочие возможные причины исключены.

2. Плод, мертворожденный или недавно умерший новорожденный с таким сочетанием клинических характеристик (фенотипом), которое не исключает хромосомной аномалии.

3. Любой самопроизвольный аборт, развивающийся после амниоцентеза (см. ниже), для подтверждения первоначального цитогенетического результата.

4. Кожные биоптаты для подтверждения степени мозаицизма, установленной в культуре лейкоцитов периферической крови.

5. Материал, полученный путем амниоцентеза, для пренатальной диагностики хромосомных нарушений, пороков развития нервной трубки и некоторых биохимических нарушений.

Показания к амниоцентезу

1. Возраст матери. В нашем госпитале проведение амниоцентеза рекомендуется всем женщинам старше 37 лет. В 37—39 лет риск рождения живого ребенка с хромосомной аномалией составляет около 1%, в 40—44 года — 2%, после 45 лет — более 3%.

2. Рождение в прошлом ребенка с болезнью Дауна или другой аутосомной трисомией; риск составляет около 1%.

3. Пороки развития первой трубки — рождение в прошлом ребенка со *spina bifida*, анэнцефалией, мозговой грыжей или другими формами спинальной дистрофии, включая *spina bifida occulta*, связано с риском, равным 4—5%; такая же степень риска имеется, если одно из этих состояний отмечено у одного из родителей; в семьях с несколькими подобными случаями риск повышается; исследование может быть показано в некоторых семьях с иным семейным анамнезом этих состояний. (*Spina bifida occulta* с поражением только 1—2 сегментов **не является** показанием к исследованию.)

4. Состояния, сцепленные с полом: определение пола плода бывает полезно в тех случаях, в которых патология пока еще не может быть диагностирована с помощью специальных тестов.

5. В семьях с хромосомными транслокациями анализ следует проводить после надлежащего обследования.

6. Любые врожденные нарушения метаболизма поддаются диагностике, но для этого требуется очень тщательное исследование.

7. Талассемия и гемоглобинопатии: некоторые случаи могут быть диагностированы путем исследования ДНК из амниотической жидкости. Возможно, вскоре с помощью этого метода будут диагностировать и другие болезни (см. раздел «Исследование ДНК»).

8. В случаях выявления пороков развития при ультразвуковом исследовании. Типичным примером является анэнцефалия, но представляется потенциально возможной и диагностика агенезии почек, деформации конечностей, костных дисплазий и некоторых других состояний.

Организация цитогенетической службы

В идеале назначение на пренатальную диагностику должно обсуждаться и планироваться до зачатия или в самые ранние сроки беременности.

1. Все пробы амниотической жидкости направляются в специализированные лаборатории по вышеперечисленным показаниям.

2. Всех женщин, кому, вероятно, показан амниоцентез по поводу зарегистрированных в семье хромосомных транслокаций, врожденных нарушений метаболизма, сцепленных с полом состояний и т. д., следует направлять в генетическую клинику специализированных больниц на диагностическое обследование с определением степени риска повторного развития аномалии и проведением специальных анализов. Чрезвычайно важно, чтобы женщины получали эти направления до наступления беременности или в самые ранние ее сроки, так как на исследования, которые необходимо провести до амниоцентеза, могут уйти многие недели.

Определение уровня α -ФП в супернатанте амниотической жидкости обычно занимает несколько дней. Хромосомные исследования и биохимический анализ ферментных нарушений занимают, как правило, 2—4 нед в зависимости от темпов роста первичных культур.

Если при выявлении патологии родители решают прервать беременность, очень важно получить материал для повторного цитогенетического или биохимического исследования с целью подтверждения пренатального диагноза, а также для выращивания большого количества клеток с их последующим замораживанием и хранением в жидком азоте. Это особенно важно при необычных, уникальных аномалиях. Установлено, что после искусственно вызванных или пролонгированных родов плацента при создании стерильных условий представляет собой лучший источник живых клеток, чем плод.

Иногда врачи назначают два анализа, не требующих культивирования тканей, — анализ X-хроматина или полового хроматина (тельца Барра) и Y-хроматина (Y-телец). Обычно они проводятся в мазках, взятых из полости рта, но можно использовать и влагалитные мазки, а также клетки амниотической жидкости. Быстрота определения строения половой хромосомы, однако, не компенсирует ненадежности этого метода из-за ряда технических причин. Поэтому предпочтение следует отдавать направлению крови на карiotипирование или — в случае исследования плодовых клеток — ждать окончательных результатов цитогенетического анализа.

В настоящее время стало возможным определение различий в количестве гетерохроматина (в целом функционально неактивной ДНК). С-окрашивание помогает увидеть эти участки положительного окрашивания около центромеров на длинном плече хромосом 1, 9 и 16. Они различны по размеру или составляют часть перичентрических инверсий. Другие типы полиморфизма затрагивают участки центромеров на хромосомах 3, 4 и 13, а иногда сателлитные участки и нити всех акроцентрических хромосом. Эти участки также различаются по размеру и свойствам окрашивания. Дистальный сегмент длинного плеча Y-хромосомы также бывает различным. Варианты полиморфизма передаются по наследству и не изменяются из клетки в клетку, из поколения в поколение. Они считаются вариантами нормы. Делались попытки установить корреляционную связь между этими вариантами и индивидуальным фенотипом, но без особого успеха. Удалось продемонстрировать некоторую связь с бесплодием, продукцией несбалансированных гамет и сниженным коэффициентом умственных способностей. Эти данные пока не подтверждены.

Однако полиморфизм гетерохроматина можно использовать в качестве маркера для цитологической дифференциации членов гомологичной пары хромосом, а также для различения нормальных карiotипов двух разных людей. Эти различия имеют

несколько вариантов применения в генеалогических исследованиях.

1. Возможность цитологического отделения материнских клеток от клеток плода женского пола в культуре амниотической жидкости или плодного материала, когда есть вероятность примеси материнских клеток.

2. Выяснение зиготности близнецов с помощью этих хромосомных маркеров.

3. В случаях трисомии определение происхождения (от матери или от отца) и стадии нерасхождения хромосом (например, хромосомы 21), которые могут быть полиморфными. Некоторые данные указывают на то, что до 25% случаев болезни Дауна у детей, рожденных живыми, может быть вызвано отцовским нерасхождением, а не материнским, как считалось раньше. Далее триплоидия, которая обычно обнаруживается у пло-

Таблица 10. Структурные хромосомные аномалии*

Аномальная структура хромосомы

А. Делеционные синдромы

1) Простые делеции:

а) Группа В: делеция короткого плеча 4 — синдром Wolf — Hirschorn, 46, —XX или XY, 4p⁻; делеция короткого плеча 5 — болезнь кошачьего крика, 5 p⁻;

б) Группа С: делеция короткого плеча 9—46, XX или XY, 9p⁻;

в) Группа D: делеция длинного плеча 13—13 q⁻;

г) Группа E: делеция короткого и длинного плеча 18—18 p⁻ и 18 q⁻;

д) Группа G: делеция длинного плеча хромосомы 21 — синдром 1 G-делеции: 21 q⁻; делеция длинного плеча хромосомы 22 — синдром 2 G-делеции: 22 q⁻;

е) X хромосома: делеция короткого и длинного плеча — 46, XXp⁻, 46, XX q⁻;

2) Двойные делеции — кольцевые хромосомы, например, 46, X, r (X);

3) Делеции в результате неправильного деления (изохромосомы): изохромосомы на длинном плече — делеция на коротком плече — 46, X, i (Xq).

Б. Транслокационные синдромы

1) Центрические слияния или робертсоновские (Robertsonian) транслокации

группа D — 13/14 и т. д. и D/G — 14/21, например, транслокационная болезнь Дауна 46, XX или XY, —D, —G, +t (Dq, Gq);

2) Реципрокные транслокации (частичная трисомия) 1 q⁺; 4 p⁺; 7 q⁺; 8 p⁺; q⁺; 9 p⁺; 10 q⁺; 11 p⁺, q⁺; 13 q⁺; 14 q⁺; 15 q⁺; 22 q⁺

p — короткое плечо;

q — длинное плечо

+ перед хромосомой обозначает трисомию целой хромосомы;

— перед хромосомой обозначает моносомию всей хромосомы;

+ или — после «p» или «q» обозначает частичную трисомию или моносомию

* [H. Porter, — J. Reprod. Med., 1976, 17, 1].

88 Таблица 11. Синдромы аутосомной трисомии*

Трисомия 8 47, XX или XY, +8	Трисомия 9 47, XX или XY, +9	Синдром Бартолина — Патау, Трисомия D или 13 47, XX или XY, +13	Синдром Эдвардса, Трисомия 18 47, XX или XY, +18	Болезнь Дауна, Трисо- мия 21 47, XX или XY, +21	Трисомия 22 47, XX или XY, +22
Умственная отста- лость		Умственная отсталость	Умственная отста- лость	Умственная отсталость	Умственная отста- лость
Длинное стройное тело		Низкий рост	Низкий рост Гипотония	Низкий рост Гипотония	Низкий рост Гипотония
Скафоцефалия	Микроцефа- лия	Микроцефалия Арринэнцефалия Голопросэнцефалия	Удлиненный череп	Брахицефалия Короткая шея	Микроцефалия
Микрогнатия		Микрогнатия Расщелины губы и не- ба	Микрогнатия Расщелины губы и неба	Маленький рот с высу- нутым языком	Микрогнатия Расщелина неба
Косоглазие	Маленькая глазная щель	Микро- или анофтальм Гипертелоризм Колобома		Раскосые глазные щели Гипертелоризм Пятна Брашфилда	Гипертелоризм Колобома
Низкое располо- жение и диспла- зия ушных рако- вин	Низкое распо- ложение ушных раковин Выдающийся нос	Низкое расположение и порок развития ушных раковин	Низкое располо- жение и порок развития ушных раковин	Маленькие, низко рас- положенные, деформи- рованные ушные рако- вины Плоская переносица	Большие, низко расположенные ушные раковины Плоская перено- сица

Ограниченная подвижность суставов	Длинные изогнутые пальцы	Полидактилия	Длинные согнутые пальцы, находят друг на друга	Короткие пальцы, дисплазия средней фаланги V пальца	Большой палец похож на остальные
Узкий таз	Вывих бедра	Аномальная дерматоглифика	Аномальная дерматоглифика	Аномальная дерматоглифика	
Аномалии позвонков и ребер			Ступни в виде «конька»		
	Маленький половой член и неопустившиеся яички	Неопустившиеся яички, аномалии почек		Атрезия 12-перстной кишки и кольцевидный панкреас	Атрезия заднепроходного отверстия
	Врожденный порок сердца	Врожденный порок сердца	Врожденный порок сердца, дефект межжелудочковой перегородки, открытый артериальный порок	Мужское бесплодие	Неопустившиеся яички
				Врожденный порок сердца, дефект межжелудочковой перегородки; дефекты эндокардиальной подушки	Врожденный порок сердца

* [H. Porter, — J. Reprod. Med., 1976, 17, 1].

Таблица 12. Синдромы частичной аутомсомной трисомии*

1q+	4p+	7q+	8q+
Микрогнатия	Умственная отсталость	Умственная отсталость	Умственная отсталость
	Низкий рост	Курчавые волосы	
	Микроцефалия	Широкий родничок	
	Выдающаяся челюсть Большой язык	Микрогнатия Большой язык Расщелина неба Гипертелоризм Маленькая глазная щель	

	9p+	10q+	11p+
от-	Умственная отсталость	Умственная отсталость	Умственная отсталость
	Низкий рост	Низкий рост	Гипотония
	Микроцефалия Брахицефалия Плоский лоб	Микроцефалия Плоское круглое лицо	Выраженные лобные бугры
	Низкая линия роста волос на шее	Короткая шея	
		Микрогнатия	
	Гипертелоризм Экзофтальм		Экзофтальм Антимонгольский разрез глазной щели

	Низкое расположение ушей	Низкое расположение и аномалия развития ушей	
	Широкая ушная раковина и ее завиток	Маленький нос	
	Выдающиеся противозавитки		
Крючковатый нос Длинные сужающиеся пальцы	Закругленный нос		Ограниченная подвижность суставов
	Аномальная дерматоглифика		
Аномалии развития вилочковой железы	Аномалии развития позвонков и таза	Кифосколиоз Вывих бедра	Аномалии развития позвонков и ребер
Врожденный порок сердца	Гипоплазия ребер	Pes cavus	

* [H. Porter. — J. Reprod. Med., 1976, 17, 1].

Птоз		Нистагм
Косоглазие Складки эпикан- туса		Косоглазие
Торчащие уши	Низкое располо- жение и аномаль- ное развитие ушей	
Мясистый нос Вывернутые нозд- ри		
Короткая верхняя губа «Рыбий рот»		
Гипопластиче- ские изменения Клинодактилия	Камптодактилия Сгибательная де- формация пальцев на руках и ногах Синдактилия 2-го и 3-го паль- цев на ногах	Широкие паль- цы рук и ног
Аномальная дер- матоглифика	Аномальная дер- матоглифика	
Аменорея и нару- шения развития		

Таблица 13. Аномалии половых хромосом*

Синдром Тернера 45, X; 46, XX del: 46, X, i(X)q; 46, X, r(X)	Тройная X-хро- мосома 47, XXX	Синдром Клайнфельте- ра 47, XXУ	47, ХУУ
Низкий рост	Клинический синдром от- сутствует	Атрофия яичек	Клинический синдром от- сутствует
Инфантилизм		Азооспермия и бес- плодные	
Тяжевидные гонады		Скудная раститель- ность на лице	
Крыловидная шея		Лобковое оволосе- ние по женскому типу	
Щитовидная грудь с широко расстав- ленными сосками		Евнухоидные пропор- ции тела	
Периферический за- стой лимфы		Гинекомастия	
Аномалии развития скелета		Повышенный уровень ФСГ в моче	
Короткие 4-е мета- карпальные кости			
Типоплазия ногтей			
Множественные пиг- ментные родимые пятна			
Коарктация аорты 1 : 2500 девочек, родившихся живы- ми	1 : 1200 дево- чек, родив- шихся живы- ми	1 : 1000 мальчиков, рожденных живы- ми	

* [H. Porter, — J. Reprod. Med., 1976, 17, 1].

Как у мужчин, так и у женщин чем больше число X-хромосом, тем выраженнее и соматические проявления. У женщин отмечалось до 5 хромосом, у мужчин — до 4.

дов при самопроизвольном выкидыше, чаще всего является ре-
зультатом двойного оплодотворения одной яйцеклетки.

4. С помощью этих вариантов возможно исследование сцеп-
лений с известными генами.

Совершенно ясно, что конкретные фенотипы в результате
любой определенной хромосомной аномалии должны отражать
отсутствие или избыток определенных генов на участках, охва-
ченных хромосомной аномалией. В кариотипе человека извест-
но расположение по меньшей мере 300 аутосомных генов, а
также более 100 генов, расположенных на X-хромосоме. Может
быть, в будущем появится возможность использовать пучки
(«кластеры») тесно сцепленных генов либо для демонстрации
наличия хромосомного изменения, слишком мелкого для выяв-
ления цитологическим исследованием, либо для выяснения то-
чек разрыва.

Если ген обнаруживается около полиморфного участка, ге-
неалогические исследования, возможно, помогут определить, на

каком именно члене гомологичной пары хромосом находится определенный аномальный ген. Это может найти применение в пренатальной диагностике состояний, не выраженных в культуре, или при определении доминантных генов, которые проявляются в разное время в более позднем возрасте. Пока такие связи не установлены. В то же время все больше и больше взрослых оказываются носителями сбалансированных хромосомных перестроек (или транслокаций); передачу по наследству их несбалансированных форм можно предотвратить с помощью генетического консультирования и пренатальной диагностики.

Табл. 10—13 служат общим руководством по наиболее распространенным хромосомным аномалиям у детей, рожденных живыми. В этих таблицах числа 1—22 обозначают порядковый номер хромосомы, р — короткое плечо хромосомы, q — длинное плечо; (+) или (—) после числа или буквы относятся соответственно к трисомии или утрате хромосомы или ее сегмента. Числа, стоящие после знаков р или q, означают хромосомные полосы. В некоторых из приведенных в таблицах синдромах частичной делеции или частичной трисомии данные в пользу того, что указанное состояние имеет статус синдрома, сомнительны, т. к. основаны на небольшом числе наблюдений. Многие более редкие несбалансированные перестройки в таблицы не вошли.

С выявлением большого количества новых хромосомных аномалий стало ясно, что многие влияния на фенотип неспецифичны и накладываются друг на друга. Таким образом, следует рассматривать не специфическое влияние на фенотип у данного пациента, а совокупность полученных данных. Однако при большинстве хромосомных дефектов фенотипические данные обычно достаточно характерны, и применение своеобразного «ключа» из наиболее распространенных индивидуальных аномалий представляет ценность для дифференциальной диагностики.

Ломкие участки и умственная отсталость, сцепленная с X-хромосомой

Недавно в культурах лимфоцитов периферической крови умственно отсталых мужчин было обнаружено значительное количество случаев наличия ломких участков на дистальном сегменте длинного плеча X-хромосомы (до 2% умственно отсталых мужчин, находящихся в специализированных лечебных учреждениях).

Стало ясно, что во многих семьях с умственно отсталыми сыновьями у последних имеются эти ломкие участки на X-хромосоме, облигатным носителем которых является мать. Обширный анализ родословных подтвердил, что теоретический шанс рождения больного ребенка у такой матери равен 1 : 2, но на практике эта вероятность гораздо выше.

Стало также ясно, что этот ломкий участок X-хромосомы при соответствующих условиях культивирования может быть выявлен в культуре фибробластов. Это означает, что в ближайшем будущем появится возможность пренатальной диагностики этого нарушения.

В настоящее время еще не уточнены причинно-следственные отношения между наличием такого участка и умственной отсталостью. Однако этому состоянию присвоен статус синдрома со следующими фенотипическими чертами у больных мужского пола:

умственная отсталость, макроорхизм — объем более 25 мл на орхиметре, характерный внешний вид (крупные уши, большое лицо).

Заключение

Новые методы исследования хромосом способствовали повышению точности определения их аномалий, в результате чего выявлено большое число новых, ранее неизвестных изменений. Специфические мелкие изменения теперь часто связывают с определенными синдромами умственной отсталости и врожденных аномалий развития или со злокачественным заболеванием. Даже такие аспекты хромосомной функции, как аномальная репарация ДНК, подверженность действию повреждающих факторов, репликация последовательности ДНК, и участки неактивного гетерохроматина и активно-транскрибирующей рибосомной ДНК теперь можно изучать цитологическими методами. Научные исследования будущего в конечном итоге дадут возможность локализации пробного материала к высокоспецифичным мелким участкам на «распухших» хромосомах. Это позволит с точностью установить «точки разрыва» при хромосомных аномалиях или синдромах, а также поможет определить местоположение конкретных генов на цитологической карте.

Пренатальная диагностика внутриутробной инфекции

Диагностировать пренатально внутриутробную инфекцию плода можно только при некоторых заболеваниях. В большинстве случаев инфекционных заболеваний плода диагноз зависит от клинической, микробиологической или серологической диагностики инфекции у матери. Риск для плода часто можно прогнозировать на основании прошлого опыта; если риск представляется неприемлемо высоким, принимается решение о прерывании беременности. В других случаях повлиять на исход беременности почти невозможно и подтверждение диагноза внутриутробной инфекции откладывается до рождения ребенка. Однако в некоторых случаях дальнейшее исследование все же дает ценную информацию.

Краснуха

При заболевании краснухой в ранние сроки беременности риск заражения плода и развития у него тяжелых аномалий настолько высок, что делает оправданным прерывание беременности. В том случае, когда беременная приходит на прием к врачу через некоторое время после предполагаемого заражения краснухой или после тесного контакта с больным, подтверждение диагноза только методами серологического исследования может оказаться невозможным. В этом случае помогает амниоцентез и посев клеток амниотической жидкости на вирус краснухи. Выделение вируса подтверждает наличие у матери заболевания, которое по меньшей мере затронуло плаценту. Это еще не является доказательством инфицирования или аномалий развития плода, но риск и того и другого можно прогнозировать с достаточной точностью, если известно, на каком сроке беременности заболела мать. При заражении краснухой в конце I — начале II триместра риск развития аномалии плода относительно невелик, и принять решение, прерывать ли такую беременность, если это еще возможно, гораздо труднее. Выделение вируса краснухи из амниотической жидкости позволяет более точно прогнозировать риск для плода. К сожалению, вирус краснухи часто проходит 2—3-недельный инкубационный период перед тем, как его рост в культуре клеток становится очевидным (хотя иногда он растет и быстрее). Эта задержка осложняет ситуацию при сравнительно больших сроках беременности. Могут возникнуть затруднения и с выделением вируса, так что отрицательный результат не всегда исключает вероятность внутриутробной инфекции и аномалии развития плода. По этим причинам вопрос о проведении амниоцентеза должен решаться совместно с врачом-микробиологом или инфекционистом. Очень важно перед амниоцентезом заранее договориться с лабораторией о том, чтобы взятые пробы сразу попали в оптимальные условия.

Цитомегаловирусная инфекция (ЦМВ)

Во время беременности диагноз первичной инфекции ЦМВ ставится редко. Если заражение имело место, вероятность поражения плода достигает 50%. Тяжесть поражения зависит от срока беременности, при котором произошло заражение. При ранних сроках возможность заражения плода можно определить с помощью амниоцентеза. Выделение ЦМВ из амниотической жидкости хорошо коррелирует с инфекцией плода, но не помогает прогнозировать степень тяжести его поражения.

Хориоамнионит

Внутриутробная бактериальная инфекция в поздние сроки беременности может вызвать преждевременное излитие вод и преждевременные роды или осложнить их течение. Клинические

признаки наличия инфекции у матери часто отсутствуют. При амниоцентезе (а его не всегда возможно произвести при излитии околоплодных вод) ценную информацию для определения тактики ведения беременных могут дать окрашивание по Граму и посев амниотической жидкости на аэробные и анаэробные бактерии и генитальные микоплазмы, а также определение величины отношения Л/С. В случае выявления бактериальной флоры при окрашивании или в культуре риск перинатального инфицирования ребенка очень высок (так же как и риск послеродового инфицирования матери), поэтому рекомендуется не откладывать родоразрешение.

Список литературы

- Alter B. P., Nathan D. G.* Antenatal Diagnosis. — In: Clinics in Haematology, 1978, 7, 195—216.
- Andrews A. G., Brown J. B., Jeffery P. E., Horacek I.* Amniotic fluid palmitic acid/stearic acid ratios, lecithin/sphingomyelin ratios and diabetic pregnancies. — Brit. J. Obstet. Gynaec., 1979, 86, 959.
- Barson A. J., Davis J. A.* Laboratory Investigation of Fetal Disease. John Wright and Sons, Ltd., Bristol, 1981.
- Benzie R. J.* Fetoscopy and fetal blood sampling. In: Laboratory Investigation of Fetal Disease, Ed. by A. J. Barson and J. A. Davis. John Wright and Sons, Ltd., Bristol, 1981.
- Bergsma D.* New chromosomal and malformation syndromes. In: Birth Defects: Original Article Series, Vol. XI, N 5. Stratton Intercontinental Medical Book Corporation, New York, 1975.
- Danks D. M.* Diagnosis of metabolic disease after birth: neonatal screening and the investigation of symptomatic patients or babies at genetic risk. — Recent Advances in Paediatrics. Ed. by D. Hull, 1981, 6, 52—68.
- Farrell P. M. (Ed.)* Lung Development: Biological and Clinical Perspectives. Academic Press, New York, 1981.
- Gaziano E. P., Freeman D. W., Allen T. E.* Antenatal prediction of women at increased risk for infants with low birth weight. — Amer. J. Obstet. Gynec., 1981, 140, 1, 99—107.
- Golde S. H., Mosley G. H.* A blind comparison study of the lung phospholipid profile, fluorescence microviscosimetry and lecithin/sphingomyelin ration. — Amer. J. Obstet. Gynec., 1981, 36, 222—227.
- Hallman M., Teramo K., Kankaanpar K., Kulovich M. V., Gluck L.* Prevention of Respiratory Distress Syndrome: Current View of Fetal Lung Maturity Studies. — Annals of Clinical Research, 1980, 12, 36—44.
- Kirkpatrick A. M. and Nakamura R. M. (Eds)* Alpha-fetoprotein, Laboratory Procedures and Clinical Applications, Masson Publishing USA, Inc., 1981.
- Murken J. D., Stengel-Rutkowski R., Schwinger E. (Eds)* Prenatal diagnosis. Proceedings of the Third European Conference on Prenatal Diagnosis of Genetic Disorders, 1978. F. Enke Publishers, Stuttgart, 1979.
- Norgaard-Pedersen B. and Axelsen N. H. (Eds)* Carcinoembryonic proteins: Recent progress. — Scand. J. Immunology, 1978, 8, Suppl. 8.
- Simpson J. L., Golbus M. S., Martin A. O., Sarto G. E.* Genetics in Obstetrics and Gynecology. Grune and Stratton, New York, 1982.
- Ward R. H. T., Modell B., Fairweather D. V. I. et al.* Obstetric outcome and problems of midtrimester fetal blood sampling for antenatal diagnosis. — Brit. J. Obstet. Gynaec., 1981, 88, 1073—1080.
- Williamson R., Eskdale J., Coleman D. Y. et al.* Direct gene analysis of chorionic villi: a possible technique for first trimester antenatal diagnosis of haemoglobinopathies. — Lancet, 1981, 2, 1125—1127.

Анемия беременных

М. Н. КОЧИ (M. N. CAUCHI)

Введение

Анемия является одним из самых распространенных осложнений беременности, хотя точную частоту заболеваемости установить трудно. Уровень гемоглобина ниже 110 г/л можно считать нижним пределом нормы для беременности. Анемия в легкой (80—110 г/л) и тяжелой (менее 70 г/л) форме может сопутствовать целому ряду состояний, описанных ниже. Поэтому диагностика анемии не будет полной до тех пор, пока не будет установлена ее истинная причина.

Синтез гемоглобина

Гемоглобин представляет собой белок с молекулярной массой около 68 000. Он состоит из 4 молекул гема, связанных с 4 глобиновыми цепями. Гем синтезируется в митохондриях из глицина и сукцинилового кофермента А через ряд промежуточных стадий, в результате чего образуется порфирин, который легко сочетается с железом трансферрина и образует гем (рис. 21). Для этой реакции требуется ряд сопутствующих факторов, включая пиридоксин.

Синтез глобина происходит в рибосомах эритроцитов. У взрослых большая часть гемоглобина образуется из 2 α -цепей и 2 β -цепей (α_2 , β_2 -гемоглобин А или гемоглобин взрослых), в то время как гемоглобин А₂ (α_2 , δ_2) составляет около 1—3%, гемоглобин F (α_2 , γ_2) — обычно менее 1%. Во время беременности содержание гемоглобина F может быть повышено, и, в частности, количество клеток, содержащих гемоглобин F, по данным иммунофлюоресцентного анализа (F-клетки), иногда увеличивается до 6—10% (норма — 3%). Гены, ответственные за синтез глобина, находятся на хромосоме 16 (α -цепи) и хромосоме 1 (γ -, β - и δ -цепи).

Функция гемоглобина — осуществлять транспорт кислорода из легких в ткани. Связыванию кислорода способствует действие 2—3 дифосфоглицерата (ДФГ). Высокий уровень эритроцитарного ДФГ наблюдается при септическом шоке, тяжелом

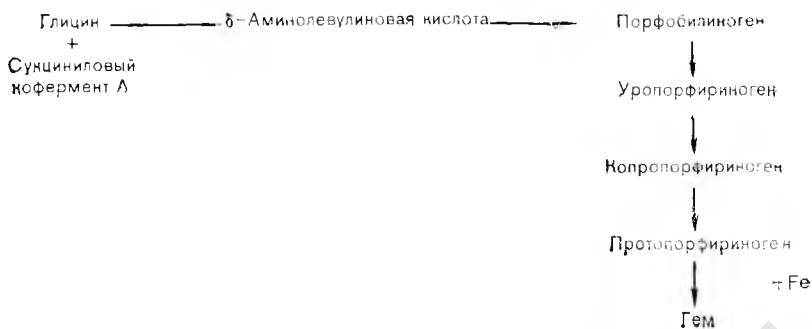


Рис. 21. Биосинтез гема.

ацидозе и после переливания консервированной крови, а также при респираторном дистресс-синдроме у новорожденных. Аномальные варианты гемоглобина могут иметь повышенный или сниженный уровень 2—3 ДФГ. В частности, сродство ДФГ к гемоглобину F менее выражено, чем сродство к гемоглобину A, что облегчает транспорт кислорода к плоду.

Изменения объема крови и физиологическая анемия беременных

Во время беременности объем крови постоянно увеличивается. Поскольку объем плазмы увеличивается примерно на 1000 мл, в то время как объем эритроцитов увеличивается только на 300 мл, возникает относительная «анемия», которая достигает максимальной степени в III триместре. Через 6—8 нед после родов объем крови возвращается к нормальному уровню. При многоплодной беременности повышение объема крови носит более выраженный характер (2000—3000 мл). Это приводит к падению содержания гемоглобина примерно до 110 г/л и снижению гематокрита примерно до 0,30.

Вязкость крови во время беременности

На протяжении всей беременности и особенно в последние недели перед родами наблюдается тенденция к повышенной агрегации эритроцитов. В результате этого, в частности, значительно повышается величина СОЭ, делая эту реакцию абсолютно бесполезной для выявления признаков воспалительного процесса во время беременности.

Хотя сообщалось, что вязкость крови во время беременности и особенно в ее последние недели повышается, между сроком беременности и степенью вязкости крови прямая коррелятивная связь отсутствует. Повышение вязкости крови обнаружено при позднем токсикозе, однако еще не установлено, находятся ли эти изменения в причинной связи с гипертензией или они про-

сто отражают адаптационные изменения в организме беременной при этом осложнении.

В прямой зависимости от срока беременности находится ригидность эритроцитов. На нее оказывают влияние гормоны (ригидность эритроцитов повышается у пациенток, принимающих оральные контрацептивы) и 2—3 ДФГ (содержание 2—3 ДФГ также повышается к концу беременности), гипоксия, ацидоз, гипер- или гипоосмоляльность, а также наличие аномальных гемоглобинов или анемии с тельцами Гейнца. Роль повышенной ригидности эритроцитов в этиологии тромбоза в перинатальном периоде еще не установлена.

Другими словами, во время беременности и особенно в последние 4 нед перед родами имеет место повышенная вязкость крови, которая выражается в повышении агрегации эритроцитов, их ригидности (т. е. в снижении их способности к деформации) и в повышении вязкости цельной крови и уровня фибриногена.

Дефицит железа во время беременности

Дефицит железа является самой распространенной причиной анемии беременных. Поступающего с пищей железа, которого вполне хватает небеременных женщинам, становится недостаточно во время беременности в результате повышения физиологических потребностей организма, возросшего объема эритроцитов и увеличенного потребления тканями плода и плаценты для продукции гемоглобина, миоглобина и некоторых ферментов (цитохрома С и ксантиноксидазы) (табл. 14).

Таблица 14. Потребность организма в железе и витаминах во время беременности

	1-я половина беременности	2-я половина беременности	Лактация
Потребность в железе (мг)			
Общая	110	425	440
Суточная	0,8	3,0	2,4
Витамины В ₁₂ (мкг/сут)	3,0	3,0	2,5
Фолиевая кислота (мкг/сут)	400	400	50
Витамин С (мг/сут)	50	50	50

В организме человека железо распределяется следующим образом: железо гемоглобина — 1,5—3 г, резервное железо — 1—2 г, железо в миоглобине, ферментах и т. п. — 0,3 г и транспортное железо — 3—4 мг (всего 3—5 г). Обычно человек поглощает с пищей около 12—18 мг железа в сутки; 5—10% этого количества абсорбируется организмом. В некоторых продуктах,

например, в молоке и молочных продуктах, картофеле и некоторых овощах, железо содержится в очень малых количествах (<1 мг/100 г), в то время как другие, например, печень, устрицы, овсяная крупа и фасоль, богаты железом (5—15 мг/100 г). В яйцах, говядине, большинстве прочих видов мяса и рыбы, шпинате, черносливе, абрикосах и хлебе железо содержится в умеренном количестве (1—5 мг/100 г).

Абсорбция организмом железа из продуктов питания зависит от ряда факторов. Железо находится в пище обычно в трехвалентной форме и, прежде чем абсорбироваться, должно быть восстановлено до двухвалентного железа. Этому процессу способствуют низкий pH и наличие аскорбиновой кислоты, в то время как наличие фосфатов и фитатов, образующих нерастворимые продукты, его тормозит. Подобным же образом поглощение железа снижается при ахлоргидрии и гастрэктомии. Абсорбция осуществляется в основном через щеточный барьер слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки и верхнего отдела тощей кишки. Количество поглощаемого железа регулируется несколькими механизмами, включая содержание ферритина в клетках слизистой оболочки.

После поглощения железо образует комплекс с трансферрином и переходит в эритробласт костного мозга. Железо для синтеза гемоглобина поступает не только из пищи, но и из других источников, в частности из распадающихся старых эритроцитов.

В организме железо накапливается в виде ферритина (гемосидерин представляет собой нерастворимую форму резервного железа). При анемии беременных определение его в плазме крови является ценным методом диагностики.

Железо выводится из организма в минимальных количествах — менее 1 мг/сут. Однако кровопотеря в сочетании с приемом аспирина, геморроем, полипами, язвенной болезнью, грыжей пищеводного отверстия диафрагмы или глистной инвазией может вызвать выраженную анемию.

Подсчитано, что в процессе физиологической беременности организм «теряет» 400—1000 мг железа, которое распределяется следующим образом: плод — 300 мг, плацента — 400 мг, кровопотеря в родах — 200—300 мг, лактация — 100—200 мг. Всего теряется около 500 мг железа, даже если учесть тот факт, что за 16 мес аменореи, связанной с беременностью, организм экономит около 500 мг железа, которое бы в противном случае было бы потеряно во время менструций.

Диагностика железодефицитной анемии

При дефиците железа уровень гемоглобина падает ниже 110 г/л. Это связано с изменениями эритроцитарных показателей, а именно со снижением СКО (<80 фл), среднего клеточного гемоглобина (СКГ) (<28 пг), средней клеточной концент-

рации гемоглобина (СККГ) (<300 г/л) и количества эритроцитов (4×10^{12} /л). В мазке крови определяются характерные морфологические изменения, а именно: гипохромия, микроцитоз и удлиненные «карандашевидные» формы, соответствующие степени выраженности анемии. Диагноз дефицита железа как причины анемии подтверждают также определение содержания железа в сыворотке крови (оно составляет менее 13 мкмоль/л при норме 13 — 30 мкмоль/л), содержание ферритина в сыворотке (оно составляет менее 12 нг/мл при норме 12 — 300 нг/мл) и общая способность к связыванию железа (ОССЖ), которая превышает 4000 мкг/л при норме в 3000 — 3500 мкг/л. При исследовании костного мозга выявляется повышенное число клеток и, что характерно, отсутствие окрашиваемого железа.

Чрезвычайно важно отличать дефицит железа от гетерозиготной талассемии. Как и при дефиците железа, при талассемии имеется низкий уровень гемоглобина (около 100 г/л) и СКО (около 65 фл), а также наличие в мазках крови гипохромных микроцитарных клеток, среди которых иногда встречаются мишеневидные. Однако в отличие от дефицита железа при талассемии количество эритроцитов обычно составляет более 5×10^{12} /л, а СККГ приближается к норме. Содержание железа и ферритина в сыворотке крови нормальное или повышенное. При талассемии, что еще более характерно, повышен уровень гемоглобина A_2 ($>4\%$), а также может быть увеличено до 2 — 10% содержание HbF. На α -талассемию указывает положительная реакция на тельца с включением гемоглобина H.

К причинам микроцитоза (низкий СКО) относится также наследственный сфероцитоз, который можно исключить с помощью определения осмотической стойкости эритроцитов и исследования мазков крови.

Прочие проявления дефицита железа

Иногда типичная гипохромная микроцитарная железodefицитная анемия видоизменяется, как, например, в следующих случаях:

1. У пациенток, получающих препараты железа, может наблюдаться смешанная картина: одни клетки насыщены гемоглобином, другие гипохромны. Их СКО изменчив, количество ретикулоцитов повышено, а содержание железа в сыворотке крови и способность его к связыванию картины не проясняют. При повторном развернутом анализе крови через некоторое время (например, через 1 мес) должна быть нормальная картина.

2. Во время беременности встречается дефицит железа, обусловленный дефицитом фолатов. При этом состоянии морфологические изменения в мазке крови более выражены и заключаются в макроцитозе и грушевидной форме клеток, а также гипохромии и выраженном анизоцитозе. Последние поколения култеровских счетчиков в этом случае дают двухфазную

кривую соответствующую диморфной картине, соответствующую клеткам с дефицитом фолатов и дефицитом железа. Диагностическое значение имеет определение содержания железа, фолиевой кислоты и витамина В₁₂ в сыворотке крови.

3. Дефицит железа и талассемия: беременность является единственным состоянием, при котором β-талассемия может быть связана со сниженными запасами железа. Более того, на фоне дефицита железа выявляется уменьшение содержания гемоглобина А₂, что затрудняет диагностику талассемии. В картине крови имеют место выраженные изменения, включая анизоцитоз, пойкилоцитоз и мишеневидные клетки, причем выраженность этих изменений слишком велика для имеющейся степени выраженности анемии. Содержание железа в сыворотке крови обычно снижено. При повторном анализе крови на гемоглобин А₂ после лечения препаратами железа обычно выявляется повышение его уровня, что соответствует β-талассемии (т. е. гемоглобин А₂ > 4%).

4. Дефицит железа в связи с другими состояниями: дефицит железа может быть связан с анемией, имеющей другие причины, включая уремию, болезнь печени, гемолитическую анемию и т. д. Правильный диагноз ставится путем оценки многочисленных этиологических факторов анемии и проведения надлежащих лабораторных исследований для его подтверждения.

Дефицит фолиевой кислоты и витамина В₁₂ во время беременности

Дефицит фолатов

Фолиевая кислота требуется для реакций перехода 1-углерода, имеющих место при синтезе нуклеопротеидов и метаболизме аминокислот, в то время как витамин В₁₂ представляет собой кофермент, необходимый для метаболизма фолатов (рис. 22). Фолаты животного и растительного происхождения расщепляются в кишечнике и попадают (в виде полиглутамиловых фолатов) в лизоцимные пузырьки клеток кишечника. Здесь они деконъюгируются и переносятся в виде моноглутамата фолата в портальную вену. Фолат плазмы имеет весьма слабые связи с рядом белков плазмы. В печени, которая является основным местом его накопления, фолат восстанавливается в тетрагидрофолат (ТГФ), который вступает в метаболический цикл клеток. Для метилирования гомоцистина в метионин необходим витамин В₁₂ в качестве кофермента.

Растущий плод требует от матери большого расхода фолиевой кислоты. При нормальной беременности фолат сыворотки крови снижается с уровня более 5 нг/мл до 3—5 нг/мл перед родами. Это снижение более выражено в первую половину бе-

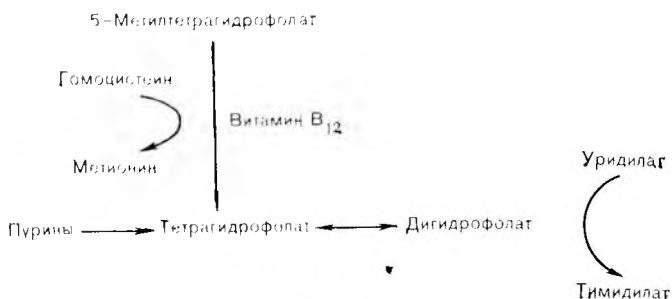


Рис. 22. Метаболизм фолатов и витамина В₁₂.

ременности, но продолжается оно до самых родов. Содержание эритроцитарных фолатов, наоборот, практически не снижается в течение нормальной беременности по сравнению с уровнем вне беременности (160—640 нг/мл).

Частота возникновения дефицита фолатов значительно колеблется в различных популяциях, однако при отсутствии добавочного приема фолатов их дефицит имеет место у 2—4% беременных (у 17—25% женщин при многоплодной беременности).

Причинами дефицита фолатов во время беременности являются:

а) Недостаточность питания: для предотвращения дефицита фолатов достаточно в среднем поступления в организм 50—300 мкг свободного фолата в сутки. Однако при недостаточном питании, в частности, при алкоголизме или отсутствии дополнительного приема фолатов во время беременности имеется вероятность развития их дефицита.

б) Многоплодная беременность: при многоплодной беременности частота развития дефицита фолатов гораздо выше, что связано с относительным увеличением темпов метаболизма нуклеопротеида и аминокислот.

в) Иногда причиной дефицита фолатов во время беременности является нарушение абсорбции в кишечнике, мешающее полноценному усвоению фолатов. Дефицит фолатов может быть обусловлен заболеваниями кишечника, такими как целиакия, хронический понос и тропические афты (спру).

г) Сопутствующие патологические состояния, включая инфекции и особенно гемолитические анемии (например, талассемия, врожденный сфероцитоз, гемоглобиновые аномалии и сидеробластная анемия). Эти состояния усугубляют дефицит фолатов из-за повышенной потребности, связанной с усилением темпов клеточного цикла.

д) Лекарственные препараты, нарушающие абсорбцию и метаболизм фолиевой кислоты, например, противосудорожные препараты.

е) Повышенный выход фолатов из организма может иметь место при сердечной недостаточности, когда с мочой выводится до 100 мкг/сут. Повышенный выход фолатов с мочой наблюдается и при патологии печени, в особенности у хронических алкоголиков. При почечной недостаточности потеря фолатов может быть связана с рвотой и хроническим гемодиализом. Клинически это выражается в разной степени анемии, особенно в III триместре беременности. Может иметь место стремительное снижение уровня гемоглобина, даже до 2 г за неделю. Другие клинические проявления, включая анорексию и протеннурию, могут потребовать проведения дифференциации от таких состояний, как почечная патология и поздний токсикоз.

Диагностика недостаточности фолатов

Если исходить только из определения содержания гемоглобина, то ранний диагноз недостаточности фолатов поставить весьма трудно. Снижение содержания гемоглобина может быть поздним ее проявлением. Однако быстрое снижение уровня гемоглобина может явиться первым указанием на наличие дефицита фолатов.

Диагноз следует поставить до развития полной картины анемии, что достигается адекватным изучением эритроцитарных показателей, а также правильным применением следующих специальных диагностических тестов. К ним относятся: а) Подъем СКО выше 100 фл, что может служить первым указанием на наличие макроцитоза, связанного с мегалобластическими изменениями. В последнее время с появлением электронного метода демонстрации распределения эритроцитов по их размеру легко определяется относительное содержание крупных эритроцитов.

б) Увеличение гиперсегментации нейтрофилов также может явиться первым симптомом мегалобластических изменений.

в) Соответствующая макроцитозу морфология эритроцитов и наличие отдельных «слезовидных» клеток.

г) Снижение уровня фолатов в сыворотке и в эритроцитах при исследовании натощак. Изучение эритроцитарного фолата у беременных, пожалуй, дает более точную картину.

е) Исключение вероятности недостаточности витамина В₁₂ путем определения его содержания.

ж) Дефициту фолатов может соответствовать и недостаточность железа, вероятность которой надо исключить путем определения его содержания в сыворотке, общей способности к связыванию железа или содержания ферритина в сыворотке крови.

з) При исследовании костного мозга выявляются мегалобластические изменения. Однако обычно для постановки диагноза дефицита фолатов это исследование необязательно.

Осложнения в связи с дефицитом фолатов

Недостаточности фолатов приписывается ряд осложнений беременности. К ним относятся кровотечения во время беременности, преждевременная отслойка плаценты, послеродовые кровотечения, послеродовой сепсис, инфекции мочевой системы, мертворождение и преждевременные роды. У детей наблюдается повышенная тенденция к мегалобластической анемии в раннем возрасте. Врожденные пороки развития и прочие осложнения у детей женщин с дефицитом фолатов встречаются редко. Это, возможно, объясняется более высоким содержанием фолиевой кислоты у плода, которую он получает за счет организма матери. Имеются сообщения, что оно почти в пять раз выше уровня фолатов в крови матери.

Недостаточность витамина В₁₂

Витамин В₁₂ необходим в качестве кофермента при метаболизме фолатов. Он поступает из пищи животного происхождения в виде гидроксикобаламина, который комбинируется с внутренним желудочным фактором — белком с молекулярной массой 57 000, секретлируемым париетальными клетками желудка. Комплекс «витамин В₁₂/внутренний фактор» связывается со специфическими рецепторами на микроворсинках подвздошной кишки, откуда он абсорбируется и транспортируется связанным с транскобаламином II и в меньшей степени с транскобаламином I и III. Кобаламины участвуют в качестве коферментов в метаболизме пропионата. При отсутствии витамина В₁₂ нарушается нормальный синтез тимидина. Кобаламины играют также важную роль в синтезе метионина и других реакциях, связанных с фолевой кислотой.

Во время беременности секреция внутреннего фактора, а также абсорбция витамина В₁₂ из подвздошной кишки могут быть снижены, вследствие чего содержание витамина В₁₂ в сыроворотке крови уменьшается до 80—120 пг/мл. Оно нормализуется через 6 нед после родов. В крови пуповины уровень витамина В₁₂ выше, чем в крови матери. У беременных, получающих нормальное питание, дефицита витамина В₁₂ обычно не наблюдается. Однако вероятность его развития необходимо иметь в виду у женщин, соблюдающих строгую вегетарианскую диету, а также при нарушении абсорбции из кишечника и наличии тропических афт (спру). Пернициозная анемия редко бывает причиной дефицита витамина В₁₂ у беременных.

Диагностика

Как и при дефиците фолатов, при недостаточности витамина В₁₂ могут иметь место подъем СКО выше 100 фл, повышенная гиперсегментация нейтрофилов, снижение содержания гемогло-

бина, а также количества лейкоцитов и тромбоцитов. Эти изменения в ранние сроки беременности указывают скорее на дефицит витамина В₁₂, чем на недостаток фолатов, который, как уже говорилось, чаще развивается в III триместре. Уровень витамина В₁₂ в сыворотке ниже 50 пг/мл дает основание предположить наличие пернициозной анемии.

Дополнительное назначение витамина В₁₂ при отсутствии клинических показаний и нормальном питании представляется нецелесообразным.

Постгеморрагическая анемия

Кровопотеря во время беременности и в родах может явиться важной причиной заболеваемости, особенно в послеродовом периоде. При неосложненных родах кровопотеря составляет 200—600 мл. При кесаревом сечении она может достигать до 1000 мл, при кесаревом сечении с гистерэктомией — до 1500 мл. Во время беременности объем крови в норме увеличивается примерно на 1500 мл; теоретически это должно компенсировать кровопотерю в родах. Однако ее величину точно измерить трудно. Гематологические показатели отражают степень кровопотери после острого кровотечения не раньше, чем через 24 ч, после установления равновесия между внеклеточной жидкостью и внутрисосудистой массой эритроцитов. В этом случае уровень гемоглобина и гематокрита отражает истинную степень анемизации.

Во время беременности хроническая потеря крови в небольших количествах может оставаться незамеченной. К типичным ее источникам относятся обостряющиеся при беременности язвенная болезнь и гастрит, а также другие желудочно-кишечные кровотечения, включая геморрой, которые могут осложнить физиологическую анемию беременных.

Кровопотеря наблюдается при ряде осложнений беременности. К ним относятся:

Преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты. При этом осложнении часто бывает массивная кровопотеря. Может иметь место и скрытое ретроплацентарное кровотечение. Наибольшему риску подвергаются беременные с гипертензией, включая поздний токсикоз, многорожавшие, при наличии отслойки плаценты в анамнезе, и, возможно, беременные с дефицитом фолатов.

Важно учитывать не только величину кровопотери, но и любые связанные с ней состояния, включая диссеминированное внутрисосудистое свертывание (ДВС). Перед переливанием крови необходимо провести развернутый анализ крови, включая изучение свертывающей системы, в противном случае очень трудно выявить изменения, типичные для ДВС. Необходимость переливания крови или ее заменителей диктуется не результатами лабораторных исследований, а клинической картиной.

Внематочная беременность. Разрыв маточной трубы сопровождается внутриутробным кровотечением. Оно может привести к значительной кровопотере, требующей замещения путем переливания крови.

Внутриутробная гибель плода. При этом осложнении нарушения в свертывающей системе крови развиваются постепенно. Уровень фибриногена падает ниже 1 г/л, но в большинстве случаев это происходит в течение нескольких недель. В отдельных случаях развивается массивное кровотечение, обусловленное гипофибриногемией или явным ДВС.

Аборт. Кровотечение в связи с абортом может развиваться при неполном удалении из матки частей плодного яйца, длительном пребывании мертвого плода в матке, сепсисе, диссеминированном внутрисосудистом свертывании, а также при применении гипертонического солевого раствора.

Развитие кровотечений в этих случаях может быть связано с картиной явного ДВС.

Гемолитическая анемия во время беременности

Вызвать гемолитическую анемию может ряд нарушений, точная диагностика которых порой требует чрезмерных усилий (табл. 15). Хотя указанные в таблице состояния не являются специфическими для беременности, однако последняя может вызвать их обострение.

Нарушения, поражающие мембрану эритроцитов

Целостность оболочки эритроцитов поддерживается активными метаболическими процессами, которые в свою очередь зависят от основных ферментных реакций в клетке. Развитие гемолитической анемии как следствия интракорпускулярного дефекта обусловлено недостаточностью ферментов оболочки эритроцита, а также метаболизма гемоглобина.

Основными проявлениями врожденной анемии в результате недостаточности оболочки эритроцита являются наследственный сфероцитоз, наследственный эллиптоцитоз и стоматоцитоз.

Наследственный сфероцитоз — состояние, которое наследуется как аутосомный доминантный признак. Эритроциты теряют нормальную двояковогнутую и приобретают сферическую форму, становятся более ригидными и распадаются при прохождении через синусоиды селезенки. Они обладают повышенной проницаемостью для натрия, что требует в свою очередь повышенного продуцирования АТФ при гликолизе. Это состояние обычно проявляется в первые десять лет жизни в виде умеренной желтухи, повышенного содержания билирубина в сыворотке крови; увеличенной, твердой, неболезненной на ощупь селезенки и тенденции к образованию желчных камней и развитию

Таблица 15. Гемолитическая анемия во время беременности

А. Наследственная

1. Дефект мембраны эритроцита:
наследственный сфероцитоз
наследственный эллиптоцитоз
наследственный стоматоцитоз
2. Дефект ферментов эритроцита:
Г-6-ФД
прочие
3. Нарушения продукции глобинов:
 α -талассемия
 β -талассемия
аномальный гемоглобин (например, HbS)

Б. Приобретенная

1. В связи с нарушением свертывания крови (например, ДВС-синдром)
2. Иммунная:
 - а) аутоиммунная болезнь, например, системная красная волчанка
 - б) синдром холодных агглютининов в связи с вирусной инфекцией
 - в) синдромы холодных гемолизин (например, при сифилисе)
 - г) реакции на переливание крови
 - д) в связи с другими состояниями, например, ревматоидным артритом
 - е) пароксизмальная ночная гемоглобинурия
 - ж) прочее
3. Инфекции:
вирусные
бактериальные
протозойные
4. В связи с химическим и механическим повреждением оболочки эритроцитов (прием противомаларийных препаратов, сульфаниламидов, наличие протезов сердечных клапанов)
5. В связи с соматическим заболеванием (почечная недостаточность, цирроз)

холецистита. Картина крови обычно свидетельствует об умеренной анемии, величина СКО и СКГ нормальная или несколько уменьшена, СККГ повышена до 340—400 г/л. Ретикулоцитоз составляет 5—20% и осмотическая стойкость эритроцитов значительно повышена. Спленэктомия часто приводит к полной ремиссии; в идеале операцию следует производить до наступления беременности.

Наследственный овалоцитоз (эллиптоцитоз) передается по наследству как аутосомный доминантный признак и характеризуется наличием овальных клеток, составляющих более 50% эритроцитов. В клиническом отношении это состояние может быть бессимптомным или выражаться в разной степени анемии с умеренным ретикулоцитозом (4—10%) и несколько повышенным уровнем билирубина в сыворотке крови. Селезенка несколько увеличена, ее удаление ведет к исчезновению симптомов анемии.

Наследственный стоматоцитоз наследуется как аутосомный доминантный признак различной степени тяжести. Основой является нарушение транспорта ионов и воды в мембране эритро-

цитов, в результате чего образуется эритроцит с характерным щелевидным отверстием типа кофейного зерна. Степень выраженности анемии различна и во многих этнических группах, например, у греков и итальянцев (у которых это состояние встречается чаще), отмечается лишь легкий гемолиз.

Гемолитические анемии вследствие дефицита ферментов эритроцитов

Гемолитическая анемия вследствие наследственного дефицита ферментов эритроцитов как причина анемии беременных встречается нечасто, и, поскольку это состояние скорее относится к проблемам неонатального периода, речь о нем пойдет ниже. У взрослых причиной анемии иногда является дефицит глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы (Г-6-ФД) — фермента, связанного с биосинтезом монофосфата гексозы. При недостаточности Г-6-ФД некоторые лекарственные препараты могут вызвать гемолиз. К ним относятся противомаларийные препараты, сульфаниламиды, препараты нитрофуранового ряда, фенацетин и нафтален. Средиземноморский тип недостаточности Г-6-ФД, в частности, связан с развитием гемолиза после приема в пищу конских бобов (фавизм).

Для этого состояния типично развитие гемолиза после введения препаратов-окислителей (оксидантов). Оно проявляется снижением уровня гемоглобина, гемоглобинемией, иногда гемоглобинурией и ретикулоцитозом. В эритроцитах периферической крови могут наблюдаться тельца Гейнца.

Диагноз Г-6-ФД-зависимой гемолитической анемии ставится на основании выявления гемолиза, наличия телец Гейнца и восстановления Г-6-ФД в эритроцитах. Важно отметить, что высокое содержание ретикулоцитов может привести к повышению уровня Г-6-ФД, маскируя таким образом его дефицит. Другие виды наследственного дефицита ферментов обсуждаются в главе 5.

Гемоглобинопатии: гематологические и акушерские осложнения

Гемоглобинопатии представляют собой неоднородную группу наследственных нарушений продуцирования гемоглобина, которые могут быть связаны с анемией беременных и акушерскими осложнениями. В прошлом эти нарушения имели весьма ограниченное географическое распространение. Однако массовая миграция населения в конце XIX и в начале XX в. привела к тому, что гемоглобинопатии встречаются в большинстве крупных городов мира.

HbS и HbC встречаются в основном у лиц африканского происхождения; в некоторых районах Африки их частота достигает 40%. HbS распространен также среди народов Средиземноморья и Ближнего Востока. HbD встречается обычно в Индии, HbE — в Юго-Восточной Азии (в некоторых районах

Таиланда им поражено до 40% населения). Географическое распространение HbS совпадает с распространением эндемической малярии.

Талассемии имеют широкое географическое распространение, встречаясь в Средиземноморье, на Ближнем Востоке, в Индии, Юго-Восточной Азии и в бассейне Тихого океана. Частота различных форм талассемии колеблется в разных районах «талассемического пояса»; например, у итальянцев она составляет 5%, у греков — 6%, у киприотов — 18%. Географическое распространение талассемий в общих чертах следует за распространением эндемической малярии (в прошлом или настоящем) и может быть следствием избирательного преимущества гетерозиготности в этих районах.

α -Талассемии обычно встречаются в Юго-Восточной Азии. В северном Таиланде до 30% населения являются носителями гена α -талассемии, которая поражает также до 4% индонезийцев и малайских китайцев. Сообщалось о высокой частоте α -талассемии (до 50%) среди арабов-шиитов в Саудовской Аравии; α -талассемии распространены также среди африканских и американских негров, встречаясь с частотой 2—10%. В средиземноморских странах, включая Грецию и Италию, отмечается в целом низкая частота α -талассемии (менее 0,5%), хотя на Кипре она выше (до 10%).

β -Талассемии обычно встречаются в средиземноморских странах, где в некоторых регионах гетерозиготность обнаруживается почти у 20% населения. Имеются однако выраженные различия в их географическом распределении. В Италии частота β -талассемии достигает 20% в долине реки По, в некоторых районах Греции — 15%. В Австралии, Великобритании и США она составляет 5—6% среди итальянских и греческих эмигрантов. β -Талассемии распространены в Индии и Юго-Восточной Азии, где их частота доходит до 10%. Это состояние встречается среди негритянского населения Африки и Америки. В большинстве вышеперечисленных этнических групп отмечаются также синдромы $\delta\beta$ -талассемии и Hb Lepore. Они составляют менее 5% всех случаев β -талассемии.

Для удобства рассмотрения гемоглинопатии можно разделить на две группы: связанные с продуцированием структурно-аномальных молекул гемоглобина (гемоглиновые варианты) и связанные с аномальными темпами продуцирования пормальных глобиновых цепей (талассемия).

Гемоглиновые варианты

Молекулярная патология

Гемоглиновые варианты являются результатом продуцирования структурно-аномальной глобиновой цепи. Описано более 160 вариантов β -глобиновой цепи; α -глобиновые варианты составляют примерно половину этой величины.

Аномальные глобиновые цепи возникают несколькими путями. Чаще всего они являются следствием изменения в одной паре основания ДНК глобинового гена, которое приводит к одному аминокислотному замещению в нормальной во всех остальных отношениях глобиновой цепи. Этим путем образовались такие распространенные β -глобиновые варианты, как HbS, HbC, HbD и HbE. В некоторых случаях аномальные глобины возникают из-за мутации в ДНК, отмечающей конец глобиновой цепи, в результате чего глобиновая цепь получается длиннее нормальной. Этот тип мутации в α -глобиновом гене приводит к образованию «Hb Constant Spring». Третий тип аномальных глобинов происходит в результате переключивания между соседними глобиновыми генами с частичной генной делецией и последующей рекомбинацией для образования нового гена путем слияния. Примером этого типа вариации может служить Hb Lepore, содержащий части β -глобинового и δ -глобинового генов.

Некоторые аномальные гемоглобины включают в себя тетрамеры из четырех идентичных глобиновых цепей. Они обычно связаны с синдромами талассемии (см. раздел по талассемии).

Клиническое значение

Гемоглобиновые варианты могут обусловить наличие функциональных нарушений. Одно из важнейших нарушений этого типа — снижение растворимости гемоглобина. К подобным патологическим изменениям относятся также снижение стабильности гемоглобина (нестабильные гемоглобины) и изменение способности к транспорту кислорода (гемоглобины с высоким или низким сродством к кислороду).

Серповидно-клеточные гемоглинопатии

Серповидный гемоглобин характеризуется выраженным снижением растворимости при низком напряжении кислорода. Это приводит к внутриклеточной полимеризации гемоглобина, в результате чего происходит деформация эритроцитов и образование характерных «серповидных клеток». Эта ригидная клетка не способна проходить по микроциркуляторному руслу, что вызывает ряд симптомов.

Серповидно-клеточная анемия. У гомозиготных по HbS индивидов отмечается состояние, известное под названием «серповидно-клеточная анемия». Содержание гемоглобина при этой форме анемии представлено в табл. 16. Серповидно-клеточная анемия проявляется хронической гемолитической анемией, задержкой роста и развития, повышенной подверженностью инфекционным заболеваниям и болевыми «кризами» (плевральные, абдоминальные, костные и мышечные боли). Часто при

Таблица 16. Состав гемоглобина при наиболее распространенных серповидно-клеточных гемоглобинопатиях

Состояние	Состав Hb, %					Клиническая степень тяжести
	Hb	Hb, г/л*	HbS	HbF	HbA	
Серповидно-клеточная болезнь	S/S	60—100	80—98	2—20	—	Тяжелая
Серповидно-клеточная β-талассемия	S/β-тал.	70—110	60—80	10—20	—	Умеренная
Болезнь серповидных С-клеток	S/C	90—120	40—50	2—8	—	То же
Болезнь серповидных D-клеток	S/D	110—150	40—50	2—8	—	Легкая
Признак серповидно-клеточной патологии	S/A	110—150	30—45	—	55—70	То же

* Уровень у взрослых небеременных женщин.

этом имеются поражения сердца, легких, почек, скелета, головного мозга и печени. Беременность на фоне серповидно-клеточной анемии сопровождается повышенной материнской заболеваемостью и перинатальной смертностью. Отмечаются увеличение частоты и усугубление тяжести кризов, более тяжелые формы анемии и повышенная инфекционная заболеваемость. Нередки случаи гибели матери; по некоторым сообщениям, материнская смертность превышает 15%. Улучшению течения беременности может способствовать трансфузионная терапия с целью поддержания гематокрита и снижения уровня HbS.

В некоторых случаях серповидно-клеточная анемия клинически протекает в легкой форме, что, возможно, связано с наследованием гена персистентного продуцирования фетального гемоглобина).

HbS в сочетании с другими формами гемоглобинопатий (двойные гетерозиготы). Наследование одного гена HbS вместе с геном одной из ряда β-глобиновых гемоглобинопатий, например, HbC (болезнь HbS/C), или β-талассемии (HbS/β-талассемия) также приводит к развитию клинических симптомов. Болезнь HbS/C и HbS/β-талассемия обычно сопровождается хронической гемолитической анемией средней степени тяжести.

Беременность при этих состояниях сопровождается более тяжелой анемией, которая может носить мегалобластический характер. Отмечаются легочная патология и случаи тромбоэмболии; при данной патологии показано переливание крови.

Сочетание Hb/S с HbD (болезнь HbS/D), напротив, является доброкачественным состоянием; оно обычно протекает бессимптомно, анемия отсутствует.

Прочие β -глобиновые гемоглобинопатии

Другим распространенным β -глобиновым вариантом является HbC. Он характеризуется снижением растворимости гемоглобина и гибкости эритроцитов. При гомозиготном состоянии — болезни HbC (HbC/C) — обычно развивается анемия в легкой, средней и тяжелой формах, часто отмечается спленомегалия. Беременность обостряет анемию, которая нередко сопровождается недостаточностью фолатов. Часто встречаются инфекции. Двойное гетерозиготное состояние по HbC и β -талассемии (HbC/ β -талассемия) также приводит к хронической гемолитической анемии средней степени тяжести, которая усугубляется беременностью. Гетерозиготный HbC (признак HbC) обычно протекает бессимптомно.

Третьим важным β -глобиновым вариантом является HbE. Гомозиготный HbE (болезнь HbE) может выражаться легкой формой анемии, которая часто во время беременности становится более выраженной. Гетерозиготное состояние (признак HbE) протекает бессимптомно. Сочетание HbE с гетерозиготной β -талассемией (HbE/ β -талассемия) дает тяжелое клиническое течение, напоминающее гомозиготную β -талассемию (см. ниже). Однако беременность у женщин с этим состоянием наступает редко.

Четвертый распространенный β -глобиновый вариант — HbD — носит клинически доброкачественный характер. Гомозиготное (болезнь HbD) и гетерозиготное (признак HbD) состояния бессимптомны. Сочетание гетерозиготного HbD с гетерозиготной β -талассемией (HbD/ β -талассемия) характеризуется состоянием, напоминающим гетерозиготную β -талассемию.

Два патологических гемоглобина (Hb Lepore и Hb Constant Spring) обуславливают развитие талассемиеподобных состояний.

Есть и другие патологические гемоглобины, сопровождающиеся анемией, которая усиливается во время беременности. Эти варианты встречаются редко, и получить сведения о них можно в обзорах Випп и соавт. (1977) и Weatherall, Clegg (1981).

Талассемии

Молекулярная патология

Талассемии представляют собой неоднородную группу патологии, которая характеризуется снижением продуцирования глобиновых цепей. Они классифицируются на основании пора-

жения той или иной глобиновой цепи. Важнейшими формами являются α - и β -талассемии. Снижение продуцирования глобинов происходит различными путями. Частой причиной талассемии является делеция глобинового гена; это поражение часто связано с α -талассемией и $\delta\beta$ -талассемией. В большинстве форм β -талассемии и некоторых формах α -талассемии глобиновый ген присутствует, но снижено продуцирование функциональной глобиновой мРНК. Реже талассемия бывает следствием неэффективного продуцирования гемоглобинового варианта, например, Hb Constant Spring (α -глобиновый вариант) и Hb Lepore ($\delta\beta$ -вариант).

Клиническое значение

Талассемии характеризуются гемолитической анемией разной степени тяжести. Анемия развивается в результате снижения продуцирования гемоглобина из-за уменьшения синтеза одной из глобиновых цепей. Кроме того, имеет место неэффективный эритропоэз и (или) сниженная выживаемость эритроцитов вследствие внутриклеточной преципитации избытка непораженных глобиновых цепей. При β -талассемии α -глобиновые цепи чрезвычайно нестабильны и осаждаются в эритроблестах. Избыточные β -цепи у лиц с α -талассемией более стабильны; из их комбинации образуется нестабильный гемоглобин HbH, тетрамер из 4β -цепей (β_4).

β -Талассемии

Различают три типа β -талассемии: β^+ -талассемия (обусловленная выраженным снижением продуцирования β -глобина), β^0 -талассемия (обусловленная отсутствием продуцирования β -глобина), и $\delta\beta$ -талассемия (возникающая в связи с отсутствием продуцирования δ - и β -глобинов) (табл. 17). Эти изменения вызывают серьезное нарушение, известное как гомозиготная, или большая талассемия (а также средиземноморская анемия, или анемия Кули) при гомозиготном или двойном гетерозиготном состоянии. Гомозиготная (большая) талассемия характеризуется тяжелой анемией, которая поддается терапии только путем переливания крови (у нелеченых больных содержание гемоглобина менее 5 г/дл) и вызывает многочисленные осложнения, в том числе кардиомегалию, гепатоспленомегалию, остеопороз и задержку роста и развития.

До недавнего времени при гомозиготной талассемии продолжительность жизни считалась ограниченной; беременность при ней наступала редко и, как правило, была неудачной. Однако при современных методах терапии продолжительность жизни больных приближается к норме, а наступление беременности при этом заболевании становится все более частым. Беременным показаны терапия препаратами фолиевой кислоты и

Таблица 17. Классификация β -талассемий

Тип талассемии	Генотип	Клиническое состояние	Гематологические показатели						
			Hb, г/л	СКО, фл	СКГ, пг	СККГ, г/л	HbA ₂ , %	HbF, %	Hb Lepore, %
β^+ -Талассемия	Гомозиготная β^+ -тал.	Большая талассемия	20—60	50—65	15—20	230—320	2—6	20—80	—
	Гетерозиготная β^+ -тал.	Малая талассемия	100—140	60—70	20—25	310—340	4—8	0—5	—
β^0 -Талассемия	Гомозиготная β^0 -тал.	Большая талассемия	20—60	50—60	15—20	230—320	2—6	90—98	—
	Гетерозиготная β^0 -тал.	Малая талассемия	100—140	60—70	20—25	310—340	4—8	0—5	—
$\delta\beta$ -Талассемия	Гомозиготная $\delta\beta$ -тал.	Большая или промежуточная талассемия	70—110	65—75	22—26	310—340	—	100	—
	Гетерозиготная $\delta\beta$ -тал.	Малая талассемия	100—140	65—75	22—26	310—340	1—2	5—20	—
Hb Lepore	Гомозиготная Hb Lepore	Большая талассемия	40—80	50—60	15—20	230—320	—	75—85	15—25
	Гетерозиготная Hb Lepore	Малая талассемия	100—140	60—70	20—25	310—340	1—2	3—5	10—15

регулярные переливания крови для поддержания определенного уровня гемоглобина.

Иногда встречается легкое нарушение, известное как «промежуточная талассемия», при котором трансфузионная терапия не требуется или она производится в небольшом объеме. Эта форма талассемии является результатом наследования гена α -талассемии вместе с двумя генами β -талассемии (снижение избыточного продуцирования α -глобина) или генов, связанных с персистентным продуцированием γ -глобина (гомозиготная $\delta\beta$ -талассемия). Больным показана терапия фолиевой кислотой и может понадобиться трансфузионная терапия для поддержания нужного уровня гемоглобина.

Гетерозиготная (малая) β - или $\delta\beta$ -талассемия обычно протекает бессимптомно (см. табл. 17), однако анемия может развиться в III триместре беременности. Содержание гемоглобина обычно составляет около 100 г/л. Его снижение при беременности у женщин с гетерозиготной β -талассемией по своим масштабам аналогично таковому у здоровых беременных; содержание гемоглобина обычно повышается в III триместре. Часто больным назначают лечение препаратами фолиевой кислоты. Показано также определение содержания железа в сыворотке крови, так как у беременных с гетерозиготной β -талассемией может развиться дефицит железа.

При наследовании гена β -талассемии в сочетании с геном α -талассемии (двойные гетерозиготы) синтез глобинов отличается большим равновесием. В связи с этим анемия встречается реже, чем при гетерозиготной β -талассемии.

α -Талассемия

α -Талассемия характеризуется степенью тяжести в зависимости от числа пораженных α -глобиновых генов. α -Глобиновый локус удваивается таким образом, что на одну гаплоидную хромосому приходится два тесно сцепленных α -глобиновых гена (все по четыре α -глобиновых гена на человека).

Различают четыре степени тяжести α -талассемии (табл. 18). Самой тяжелой формой является гемоглобиновая водянка плода (болезнь Барта) (гомозиготная α -талассемия-1). Она обусловлена утратой 4α -генов и несовместима с жизнью (см. раздел «Анемия новорожденных»). Утрата трех α -глобиновых генов вызывает состояние, известное как болезнь НбН. Это хроническая гемолитическая анемия средней степени тяжести, при которой содержание гемоглобина составляет 7—8 г/дл, содержание ретикулоцитов повышено (5%). Анемия может обостряться во время беременности, в связи с чем является показанной терапия препаратами железа и фолиевой кислоты. У женщин с гетерозиготной α -талассемией или болезнью НбН при наличии плода с гемоглобиновой водянкой (Нв Барта) отмечают дополнительные акушерские осложнения, включая токсикоз бере-

Таблица 18. Классификация α -талассемий

Количество нефункционирующих α -генов	Фенотип	Клиническое состояние	Гематологические показатели					
			Нб Барта в крови пуповины, %	Нб, г/л	СКО, фл	СКГ, пг	СККГ, г/л	Препарат НбН, количество положительных клеток
4	Водянка плода с Нб Барта	Несовместимое с жизнью	80—90	40—130	—	—	—	—
3	Болезнь НбН	Хроническая гемолитическая анемия	20—25	70—100	60—70	20—25	310—340	Большинство клеток
2	Признак α -талассемии-1	Клинически не проявляется	5—10	100—140	65—70	22—26	310—340	1 : 4000 клеток
1	α -Талассемия-2	Клинически не проявляется	1—3	110—150	72—78	24—26	310—340	1 : 15 000 клеток

менных. Следует отметить, что болезнь НбН и болезнь Барта распространены в основном среди лиц азиатского происхождения; у негров и народов Средиземноморья они встречаются редко.

Фенотип α -талассемии-1 является результатом утраты двух α -генов (гетерозиготная α -талассемия-1, т. е. — — / $\alpha\alpha$, или гомозиготная α -талассемия-2, т. е. — α /— α). Это состояние обычно протекает бессимптомно, но иногда сопровождается легкой анемией (уровень гемоглобина 100—110 г/л) во II триместре беременности. Может быть показана терапия препаратами железа и фолиевой кислоты. Утрата одного α -гена (— α / $\alpha\alpha$) дает фенотип α -талассемии-2; протекает бессимптомно.

Диагностика талассемии и гемоглобинопатий во время беременности

Учитывая важность профилактики гомозиготной талассемии, необходимо проводить массовое обследование беременных с целью исключения талассемии и гемоглобинопатий (табл. 19). Беременным должны быть проведены следующие исследования (порядок их проведения будет зависеть от распространенности той или иной гемоглобинопатии в обследуемой популяции):

1. **Полный анализ крови** следует проводить как можно раньше в начале I триместра с определением содержания гемоглобина, среднего клеточного объема и изучением мазка крови. Нормальный уровень гемоглобина не исключает талассемии, поскольку примерно у 40% носителей гетерозиготной талассемии он выше 110 г/л. У подавляющего большинства беременных с талассемией СКО снижен (менее 80 фл), и хотя это исследование не позволяет дифференцировать талассемию от таких состояний, как дефицит железа, определение СКО полезно в качестве теста массового обследования. Беременным со сниженным СКО затем назначают специальное исследование на талассемию.

2. **Определение гемоглобина A_2** . Повышенный уровень HbA_2 (выше 4%) является диагностическим признаком β -талассемии. В более редких случаях, например, при $\delta\beta$ -талассемии, скрытой β -талассемии, Hb Leroge и промежуточной β -талассемии, содержание гемоглобина A_2 может быть нормальным, что затрудняет диагностику.

3. **Определение содержания железа в организме беременной**, т. е. его уровня в сыворотке крови, общей способности к связыванию, содержания ферритина в сыворотке крови. Диагноз дефицита железа отнюдь не исключает талассемию, особенно во время беременности, когда эти два состояния иногда сопутствуют друг другу.

4. **Электрофорез гемоглобина**. Это исследование проводится с целью выявления повышенного содержания HbF , характерного для $\delta\beta$ -талассемии или для Hb Leroge, а также для исклю-

Таблица 19. Гематологические проявления наиболее распространенных гемоглинопатий беременных

Клиническое состояние	Гемоглинопатия	Прочие осложнения
Анемия отсутствует	α -Талассемия-2 Признак HbS, C, D, E ? α/β - или $\delta\beta$ -талассемия	
Легкая анемия в отдельных случаях	α -Талассемия β - и $\delta\beta$ -талассемия Болезнь HbD, Hb/E, HbD/ β - и $\delta\beta$ -талассемии	Токсикоз
Умеренная и выраженная анемия	Болезнь HbH Болезнь HbC Болезнь HbS HbS/ β и $\delta\beta$ -талассемии HbE/ β и $\delta\beta$ -талассемии HbS/HbD HbS/HbE HbS/HbC HbC/ β и $\delta\beta$ -талассемии	Гемолитическая желтуха Гемолиз, гепатоспленомегалия Боль в костях, гемолитические кризы, мегалобластная анемия Серьезные нарушения проходимости сосудов Гемолиз, спленомегалия

чения прочих гемоглинопатий, в том числе серповидно-клеточной анемии, гемоглино С, гемоглино D, гемоглино E и т. д.

5. **Оценка фетального гемоглино.** Уровень фетального гемоглино обычно определяют методом денатурации щелочи. При гетерозиготной $\delta\beta$ -талассемии уровень HbF обычно составляет 10—15%, а HbF в 10—30% определяется у беременных, гетерозиготных по синдромам доброкачественного наследственного существования фетального гемоглино. Содержание HbF бывает несколько повышено (2—5%) при гетерозиготной β -талассемии. Обычно это имеет место у лиц с двойной гетерозиготностью или гомозиготных по аномалиям β -глобиновой цепи.

6. **Выявление HbH для исключения α -талассемии.** Эритроциты исследуют в мазке из инкубированной крови на наличие характерных телец с включением HbH. К сожалению, этот метод не так надежен, как имеющиеся методики выявления β -талассемии. Тельца с включениями (тельца HbH) могут быть выявлены при α_1 -талассемии (положительна 1 из 5000 клеток) и реже при α_2 -талассемии. Однако эта методика трудоемка и ненадежна в неопытных руках.

7. **Синтез глобиновой цепи.** Это исследование требуется лишь в отдельных случаях диагностики. Проводится в рабочем порядке у беременных, направленных на фетоскопию. Позволяет определить темпы синтеза в отличие от общего белка, имеющегося в виде гемоглино.

Другие формы гемолитической анемии во время беременности

Неиммунные приобретенные гемолитические анемии

К возникновению гемолитической анемии могут привести определенные факторы.

Инфекции

Малярия. Это особенно важно помнить в тех случаях, когда больные живут или родились в тропических странах. При тщательном исследовании мазка крови обычно можно выявить типичного протозойного паразита.

Токсоплазмоз. Хотя в большинстве случаев клинические симптомы отсутствуют, но иногда у беременных отмечается анемия. Инфицирование плода может привести к развитию тяжелой формы заболевания.

Прочие бактериальные инфекции. В редких случаях тяжелые бактериальные инфекции, вызывающие септицемию, могут сопровождаться гемолитической анемией.

Химические вещества

Перечень лекарственных веществ и химикатов, вызывающих гемолитическую анемию, можно найти в учебниках по гематологии. Особое внимание следует обратить на: а) лекарства, которые, как правило, вызывают гемолитическую анемию, например, фенилгидразиновый свинец; б) лекарства, вызывающие гемолитическую анемию вследствие иммунологической реакции, например, метилдофа, пенициллин, фенацетин, хинин и др.; в) препараты, которые могут вызвать гемолиз у лиц с дефицитом Г-6-ФД.

Механическое повреждение эритроцитов

Данный дефект иногда встречается у лиц, перенесших операцию замены сердечного клапана.

Системные заболевания и гемолитическая анемия

Анемия гемолитического типа может иметь место при некоторых приобретенных системных заболеваниях. Так, при болезни печени, в том числе остром гепатите, циррозе и хронической непроходимости желчных протоков, обычно наблюдаются морфологические изменения в эритроцитах (акантоциты) и легкая степень гемолитической анемии. Хронический алкоголизм тоже сопровождается гемолитической анемией на фоне цирроза, гиперлипидемии и желтухи. При патологии почек происходят мор-

фологические изменения эритроцитов, соответствующие легкой степени гемолитической анемии. Микроангиопатическая гемолитическая анемия является синдромом, связанным с разрушением эритроцитов вследствие патологических изменений в кровеносных сосудах. При гемолитическом урологическом синдроме почечная недостаточность сопровождается анемией, развивающейся в результате разрушения эритроцитов, иногда стремительного, с последующей выраженной гемоглобинурией. К причинам микроангиопатической гемолитической анемии относятся синдром гемолитической уремии, тромботическая тромбоцитопеническая пурпура, поздний токсикоз, некроз коркового слоя почки, системная красная волчанка и острый гломерулонефрит.

Иммунные гемолитические анемии беременных

Вызванные лекарственными препаратами (метилдофа, пенициллин)

Холодовая гемаггулининовая болезнь. Во время беременности она иногда развивается в связи с вирусной инфекцией, в том числе инфекционным мононуклеозом. С началом респираторной инфекции быстро развивается анемия. В большинстве случаев антитела относятся к классу IgM и обладают антиспецифичностью.

Пароксизмальная холодовая гемоглобинурия. Это редкое состояние иногда развивается вслед за вирусной инфекцией, в том числе корью, свинкой, и может сопровождаться гемоглобинурией в результате острого внутрисосудистого гемолиза. Антитела лучше всего связываются с клетками при температуре 0—4 °С. При нагреве эритроцитов до 37 °С происходит гемолиз.

Пароксизмальная ночная гемоглобинурия Диагностика иммунной гемолитической анемии

Установив наличие гемолитической анемии, ее иммунную этиологию следует подтвердить следующими тестами:

1. Прямые антиглобулиновые тесты (прямая реакция Кумбса) помогают выявить IgG, связанный с клеточной мембраной. Аналогичным образом можно приготовить эритроциты, меченные IgM, IgA и комплементом, для выявления соответствующих антител в сыворотке. В целях дальнейшего исследования можно провести элюирование антител из эритроцитов беременных с аутоиммунной гемолитической анемией или резус-конфликтной гемолитической болезнью.

2. Непрямая реакция Кумбса. Положительная непрямая реакция Кумбса указывает на наличие свободных антител в сыворотке. Можно установить их специфичность и наличие антирезусных, анти-I, анти-i, антииммуноглобулиновых, антиком-

плементных антигенов, а также групповых антигенов. Об исследовании женщин, родивших детей с гемолитической болезнью новорожденного, см. стр. 380.

Особые затруднения может вызвать переливание крови у беременных с высоким титром антител, поскольку группу крови в таких случаях определить трудно из-за спонтанной агглютинации эритроцитов. Особая тщательность требуется при подозрении на антитела холодого типа: сыворотку следует брать в теплый шприц и поддерживать в теплом состоянии (37 °С) до поступления в лабораторию.

Редко встречающиеся причины анемии беременных

1. **Сидеробластная анемия.** Это редкое состояние связано с неспособностью костного мозга использовать железо. Ядросодержащие предшественники эритроцитов содержат несколько гранул окрашиваемого железа, обычно в форме кольца вокруг ядра (окольцованные сидеробласты). Степень тяжести анемии при этом колеблется, СККГ составляет 22—28%, средний клеточный объем — 74—85 фл, типичный мазок крови характеризуется диморфной картиной (одни клетки гиперхромны, другие — нормохромны). Могут иметь место «пунктирные» базофильные вкрапления. Уровень железа в сыворотке крови обычно повышен, трансферрин плазмы насыщен. При окрашивании с целью выявления железа в костном мозге видны характерные сидеробласты.

Хотя некоторые из этих состояний передаются по наследству, наиболее распространенные из них носят приобретенный характер. В свете того, что некоторые из этих состояний поддаются терапии пиридоксином, показано проведение пиридоксинового теста.

2. **Гипопластическая анемия.** Она может быть следствием какого-либо основного заболевания, включая патологию почек, или носить первичный (идиопатический) характер. В одних случаях анемия предшествует беременности, в других впервые проявляется во время беременности или обостряется в связи с последней.

3. **Идиопатическая апластическая анемия.** Описан ряд случаев развития апластической анемии у беременных; у некоторых больных беременность наступает уже на фоне апластического состояния. Иногда после родов наблюдается выздоровление. Диагноз ставится на основании наличия аплазии костного мозга при отсутствии любых предрасполагающих к ней состояний и после их исключения.

4. **Апластическая анемия в связи с болезнью почек.** Панцитопения и гипоплазия у беременных могут быть связаны с патологией почек; они являются причиной анемии почти в 7% слу-

чаев анемии беременных. Гипоплазия костного мозга носит относительных характер и улучшение наступает только после коренного улучшения течения основного заболевания, например, после диализа или трансплантации почки.

5. Гипопластическая анемия обусловлена **тяжелой инфекцией**.

6. **Эндокринные нарушения**. Иногда беременность сопровождается гипопластическими анемиями, связанными с гипопитуитаризмом, гипотиреозом и недостаточностью коры надпочечников.

7. **Лекарственная гипопластическая анемия**. Ее вызывают: а) цитотоксические препараты (алкилирующие вещества, антиметаболиты); б) антиэпилептические препараты; в) антибактериальные препараты (хлорамфеникол); г) транквилизаторы; д) противопаразитарные препараты (колхицин и пр.).

8. **Апластическая анемия и тимомы у беременных**. Хорошо известно, что чистая аплазия эритроцитов связана с тимомой; в литературе описано несколько случаев гипопластической анемии с тимомой во время беременности. Улучшение может наступить после удаления опухоли.

Механизм гипопластической анемии, вторичной по отношению к другой патологии, включая почечную недостаточность, инфекции или эндокринные нарушения, вероятно, является многофакторным и включает в себя отсутствие адекватных количеств опосредованных эритропоэтином стимулов, а также токсическое воздействие на костный мозг. Предложена гипотеза о возможном нарушении равновесия между продукцией эритропоэтина и плацентарных гормонов. Хотя эти анемии встречаются не часто, опасность их заключается в неблагоприятном прогнозе с высоким уровнем смертности, а также высокой заболеваемости новорожденных анемией, тромбоцитопенией, лейкопенией и др. В литературе редко встречается описание случаев применения во время беременности таких лекарственных препаратов и химикатов, обуславливающих развитие гипопластической анемии, как бензол, хлорамфеникол, золото, неосульфазин.

Диагностика анемии во время беременности

Всем беременным следует как можно раньше еще в начале беременности производить полный анализ крови. При выявлении уровня гемоглобина ниже 110 г/л, среднего клеточного объема (СКО) ниже 80 фл или любой аномалии в мазке крови всегда показано дальнейшее исследование. В нашей лаборатории всех лиц с СКО ниже 80 фл обследуют с целью выявления талассемии. Важно подчеркнуть, что нормальный уровень гемоглобина отнюдь не исключает талассемию.

При СКО выше 100 фл определяют содержание фолатов и витамина В₁₂, что часто подтверждает наличие дефицита фо-

Лиевой кислоты и реже — дефицита витамина В₁₂. Иногда дефицит Г-6-ФД вызывает анемию макроцитарного типа.

При нормальном СКО гемолитическую картину крови можно подтвердить несколькими тестами, включая осмотическую стойкость, повышенный уровень билирубина в сыворотке крови и увеличенное содержание ретикулоцитов. При отсутствии гемолиза как характерной черты можно подозревать анемию гипопластического типа. При этом состоянии содержание ретикулоцитов снижено. Исследование костного мозга поможет отличить его гипоплазию и аплазию от состояний, связанных с компенсаторной гиперплазией, как это имеет место при гемолитической анемии, талассемии и дефиците железа.

Анемия в послеродовом периоде

Часто диагноз впервые ставят в послеродовом периоде. Содержание гемоглобина снижается до уровня меньше 110 г/л на вторые сутки после родов, особенно у тех женщин, запасы железа у которых истощились во время беременности. Более выраженное снижение содержания гемоглобина встречается у женщин, получавших внутривенно декстрозу и окситоцин во время родов.

Вслед за первоначальным снижением концентрации гемоглобина отмечается ее медленное повышение, и через 6 нед — 6 мес после родов она достигает нормы для небеременных женщин. Анализ крови на гемоглобин на вторые сутки после родов является, пожалуй, лучшим прогностическим тестом развития анемии в послеродовом периоде.

Список литературы

- Blot I., Papiernik E., Kaltwasser J. P., Werner E., Tchernia G. Influence of routine and administration of folic acid and iron during pregnancy. — *Gynaec. Obstet. Invest.*, 1981, 12, 294—304.
- Bunn H. F., Forget B. G., Ranney H. M. Human Hemoglobins. W. B. Saunders Co., Philadelphia, 1977.
- Dintenfass L. Haemorrhological Changes in Pregnancy. In: *Kidney and Pregnancy*. Ed by G. M. Eisenbach, J. Brod, pp. 91—97. Karger, Basel, 1981.
- Ek J. Plasma and red cell folate in newborn infants and their mothers in relation to gestational age. — *J. Pediat.*, 1980, 97, 288—292.
- Ek J., Magnus E. M. Plasma and dre blood cell folate during normal pregnancy. — *Acta Obstet. Gynec. Scand.*, 1981, 60, 247—251.
- Garn S. M., Ridella S. A., Petzold A. S., Falkner F. Maternal hematologic levels and pregnancy outcomes. *Seminars in Perinatology*, 1981, 5, 155—162.
- Horger E. O. (Ed.) *Obstetric Haematology*. In: *Clinical Obstetrics and Gynaecology* 22/4, 783—900, 1979.
- Jepson J. H. (Ed.) *Haematological disorders in pregnancy*. In: *Clinics in Haematology* 2, 431—598, 1973.
- Pitkin R. M., Witte D. L. Platelet and Leucocyte Counts in Pregnancy. — *J.A.M.A.*, 1979, 242, 2696—2698.
- Taylor D. J., Phillips P., Lind T. Puerperal haematological indices. — *Brit. J. Obstet. Gynaec.*, 1981, 88, 601—606.
- Weatherall D. J., Clegg J. B. *The Thalassemia Syndromes*. Blackwell Scientific Publications, Oxford, 1981.

Анемия новорожденного

М. Н. КОЧИ (M. N. CAUCHI)

Введение

Кроветворение у плода

В первые два месяца существования плода красные кровяные клетки производит желточный мешок, где примерно к двум неделям можно определить кровяные островки. Эти клетки имеют гигантские размеры и производят зародышевую форму гемоглобина.

Начиная примерно с 12—16-й нед беременности основным местом эритропоэза становится печень; в небольшой степени он происходит и в селезенке. В этот период около 40% всех эритроцитов в крови составляют нормобласты, гемоглобин, в основном фетальный. Эритропоэз в костном мозге начинается приблизительно в 20 нед беременности, к рождению ребенка костный мозг становится основным источником эритроцитов. Значительное количество костного мозга содержится в позвонках, грудине, ребрах, в гребне подвздошной, а также в теле большеберцовой и бедренной костей.

Т а б л и ц а 20. Нормальное содержание гемоглобинов

Вид гемоглобина	Цепи глобинов	Стадия развития	При рождении	У взрослого
Gower-1	$\xi_2 \Sigma_2$	Эмбриональная (первые несколько недель беременности)	—	—
Gower-2	$\alpha_2 \Sigma_2$	То же	—	—
Portland	$\xi_2 \gamma_2$	—»—	—	—
HbF	$\alpha_2 \gamma_2$	Фетальный тип (2-й мес беременности — 6 нед после рождения)	70 %	2 %
HbA	$\alpha_2 \beta_2$	Взрослый тип (у плода в минимальных количествах)	30 %	97 %
HbA ₂	$\alpha_2 \delta_2$		<0,5 %	2—3

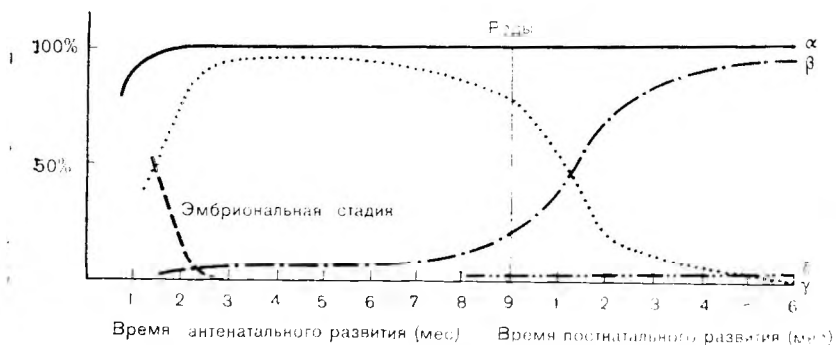


Рис. 23. Схематическое изображение продукции цепей гемоглобина в антенатальном и постнатальном периодах жизни ребенка.

Следует обратить внимание на то, что α -цепи продуцируются на протяжении почти всего периода внутриутробной жизни. Продуцирование γ -цепей преобладает среди прочих (отличных от α) цепей гемоглобина до 30-й нед беременности, после чего отмечается постепенное снижение их синтеза. β -цепи образуются в небольших количествах (около 10%) в I и II триместрах беременности, достигая уровня у взрослого человека через 3—6 мес после рождения. Переход от синтеза β -глобиновых цепей к синтезу γ -цепей происходит около 30-й нед беременности. δ -Цепи образуются в очень малых количествах, невыявляемых обычными лабораторными методами, и достигают уровня, свойственного взрослому организму к шестимесячному возрасту.

Тип продуцируемого гемоглобина значительно видоизменяется на протяжении внутриутробного существования плода и в раннем постнатальном периоде. В первые несколько недель существования продуцируются только гемоглобины Gower-1, Gower-2 и гемоглобин Portland. Глобиновые цепи, составляющие эти разновидности гемоглобина, представлены в табл. 20. Гемоглобин F (фетальный гемоглобин) — основной гемоглобин на протяжении внутриутробного существования плода; он составляет около 70% общего гемоглобина при рождении, после чего его концентрация стремительно падает и к шестимесячному возрасту достигает уровня, свойственного взрослому организму (около 1%). «Взрослый» гемоглобин составляет в I триместре, когда его уровень относительно постоянен, около 10% общего гемоглобина. Примерно к 30—32-й нед беременности резко возрастает синтез гемоглобина A, так что к моменту рождения он составляет около 30% общего гемоглобина и достигает «взрослой» нормы к 3—6 мес жизни. Гемоглобин A₂ имеется у плода в очень небольших количествах; его уровень медленно повышается и достигает такового у взрослого человека примерно к шести месяцам жизни (рис. 23).

Генетическое управление синтезом глобинов

Гены, несущие код для α -цепей, находятся на хромосоме 16 (по 2 гена на каждой хромосоме). Гены с кодом для γ -, Δ - и β -глобиновых цепей все вместе расположены на хромосоме 11. Более того, γ -цепи кодируются двумя генами, так называемыми

«гамма-G» и «гамма-A». Эти два гамма-гена несут код для гамма-глобинов, отличительной чертой которых является наличие глицина или аланина в 136-й позиции на гамма-цепи. При рождении отношение гамма-G/гамма-A составляет примерно 3 : 1, у взрослых оно равно 2 : 3.

Регуляция содержания гемоглобина у доношенных и недоношенных детей

При рождении содержание гемоглобина у детей составляет 170 ± 20 г/л. В III триместре зависимость между уровнем гемоглобина и сроком беременности не отмечено и у большинства недоношенных детей он находится в пределах 140—170 г/л. При гипотрофии плода («небольшого для своего гестационного возраста») часто встречается полицитемия.

В первые три месяца после рождения содержание гемоглобина снижается («физиологическая анемия новорожденных»), причем у доношенных детей оно достигает максимально низких значений (около 110 г/л) к 8—12 нед жизни. У недоношенных максимальное снижение наступает раньше (в 4—8 нед) и носит более выраженный характер (80 г/л). Это снижение уровня гемоглобина объясняется не увеличением объема плазмы, а скорее снижением массы эритроцитов. Эритропоэтическая активность костного мозга снижена и в результате уменьшения уровня эритропоэтина снижается и содержание ретикулоцитов. Развитию анемии, возможно, способствует короткая продолжительность жизни фетальных эритроцитов по сравнению со взрослыми (около 70 сут).

Для компенсации анемии в действие вступает ряд механизмов, в том числе повышение сердечного выброса, улучшение разгружающей способности кислорода (за счет снижения уровня гемоглобина F), соответствующее повышение уровня 2—3 ДФГ, перераспределение кровотока и снижение смешанного центрального pO_2 .

У недоношенных детей по сравнению с доношенными темпы метаболизма и дыхательный коэффициент снижены, потребление кислорода нормальное. У детей с массой 1 кг потребление кислорода составляет 5 мл/кг за 1 мин, при массе 3 кг — 7 мл/кг за 1 мин.

Регуляция эритропоэза

Эритропоэтин

Еще в 1906 г. было установлено, что плазма крови у кроликов с анемией содержит фактор, способный стимулировать продуцирование красных кровяных телец. Это вещество, которое первоначально получило название гемопоэтина, а в настоящее время называется эритропоэтин, как показали исследования, явля-

ется важным регулятором массы эритроцитов. Почка играет центральную роль в выявлении потребности организма в повышенной массе эритроцитов и при наличии анемии продуцирует эритрогенин, который, соединяясь с фактором плазмы, превращается в эритропоэтин.

К основным факторам, стимулирующим продукцию эритропоэтина, относятся:

а) тканевая гипоксия, включая кровотечение и анемию. Величина продукции эритропоэтина пропорциональна снижению массы эритроцитов.

б) Нарушения кислотно-щелочного равновесия. Производство эритропоэтина повышается при дыхательном алкалозе с повышением величины рН, снижением рСО₂ и повышенным средством кислорода к гемоглобину.

в) Введение хлорида кобальта стимулирует производство эритропоэтина также через развитие дыхательного алкалоза.

В исследованиях последних лет установлен механизм действия эритропоэтина. Он может оказывать влияние на различные звенья процесса созревания, включая: 1) воздействие на эритропоэтинреактивные клетки (ЭРК), позволяющее им дифференцироваться в узнаваемые предшественники эритроцитов с началом синтеза гемоглобина; 2) стимуляцию пролиферации пред-ЭРК, увеличивающую резерв эритропоэтинчувствительных клеток; 3) стимуляцию пролиферации созревающих клеток.

Эритропоэтин не существует в организме в чистом виде; измеряется в условных единицах. Недавно в литературе сообщалось о получении путем очистки 70 000 ед/мг, в обычной сыворотке крови содержится около 0,02—0,07 ед/мл эритропоэтина.

Анализы на эритропоэтин все еще зависят от применяемой биологической системы. Анализ с использованием гипертрансфузии у мыши заключается в выявлении повышенного включения гемоглобина, которое измеряется путем определения включения меченого железа ⁵⁹Fe в эритроциты после инъекции нагрузочной дозы сыворотки или плазмы. В последнее время для этой цели применяют культуру клеток костного мозга.

Взрывостимулирующая активность

Взрывообразующей единицей называют действующую эритроидную клетку — «прародитель», имеющуюся в костном мозге в концентрации около 100/10⁵ клеток костного мозга и обладающую способностью создавать «взрыв», т. е. большое количество клеток за 14 дней культивирования. Эти клетки, которые по определению более примитивны, чем эритропоэтинреактивные клетки, вероятно, контролируются специфическими факторами, или взрывопитающей активностью (ВПА).

Физико-химические свойства этого фактора и его роль *in vivo* пока неясны.

Торможение пролиферации эритроидных клеток

Полицитемия весьма эффективно тормозит продуцирование эритропоэтина, очевидно, путем косвенного воздействия через чувствительный аппарат почки. Этот целесообразный механизм обратной связи контролирует темпы продуцирования массы эритроцитов. Недавно в литературе был описан ингибитор пролиферации эритроидных красных кровяных клеток, полученный из экстракта зрелых эритроцитов. Он обладает способностью подавлять размножение клеток костного мозга, как о том свидетельствует определение включения меченного тритием тимидина или структурности цитоплазматической матрицы клеток.

Иммунное подавление эритропоэза

Некоторые случаи аплазии и чистой эритроцитарной аплазии могут быть связаны с иммунными явлениями. У больных с тимомой обнаружены антитела к ядрам эритробластов; кроме того, рост колониеобразующих клеток *E in vitro* может быть подавлен лимфоцитами периферической крови больных с синдромом Дайемонда — Блекфэна, что указывает на иммунологическую регуляцию функции костного мозга. Эту концепцию подтверждает и тот факт, что после иммуноподавляющей терапии иногда наступает выздоровление от апластической анемии.

Анемия часто встречается у новорожденных. Она может быть результатом ряда состояний, перечисленных в табл. 21. Хотя в одних случаях диагноз весьма очевиден, в других определение истинной причины анемии не под силу самому интенсивному исследованию. Ниже дан краткий обзор основных состояний, сопровождающихся анемией.

Физиологическая анемия у доношенных и недоношенных новорожденных

При рождении у ребенка отмечается относительная полицитемия с уровнем гемоглобина, равным 170 г/л, что является избыточным для внеутробного существования. Такое состояние включает функцию костного мозга, в результате чего количество ретикулоцитов снижается. По мере разрушения эритроцитов в процессе естественного старения (30—40 дней) и сниженной функции костного мозга содержание гемоглобина к 8—10 нед жизни составляет приблизительно 120 г/л. Это снижение более выражено и наступает раньше у недоношенных детей, как показано на рис. 24. При низком уровне гемоглобина начинается усиленный ретикулоцитоз, который обычно приводит к восстановлению нормального содержания гемоглобина.

Уровень последнего, при котором следует начинать активное лечение анемии, колеблется с возрастом. В первую неделю жиз-

Таблица 21. Причины анемии новорожденных

1. Физиологическая анемия у доношенных и недоношенных детей
2. Подавление функции костного мозга Врожденное
Приобретенное
3. Наследственная гемолитическая анемия
 - а) дефект оболочки эритроцита: сфероцитоз
эллиптоцитоз
стоматоцитоз
пиропойкилоцитоз
 - б) ферментная недостаточность эритроцита: Гликолитический путь (дефицит пируват-киназы)
Гексозомонофосфатный путь (дефицит Г-6-ФД)
Метаболизм нуклеотидов (дефицит аденозиндимидазы)
 - в) Нарушения синтеза глобина: Отсутствие генов (α -талассемия)
Отсутствие РНК (β -талассемия)
Мутация (серповидные клетки)
Генный кроссинговер (Hb Lepore)
4. Приобретенная гемолитическая анемия
 - а) Иммунная (несовместимость по резус-фактору, АВ0, другим системам групп крови)
 - б) Обусловленная нарушениями свертывания крови и синдромом ДВС (при грамтрицательной септицемии, диссеминированной герпетической инфекции, респираторном дистресс-синдроме)
 - в) Связанная с врожденными инфекциями (цитомегаловирусное поражение, токсоплазмоз, краснуха, малярия)
 - г) Лекарственная (вызванная синтетическими аналогами витамина К, тиазидами, сульфониламидами)
5. Алиментарная анемия
 - а) Дефицит железа
 - б) Дефицит фолатов
 - в) Дефицит витамина Е
 - г) Дефицит белков
 - д) Множественный дефицит
6. Постгеморрагическая анемия
 - а) Плодово-материнская или плодово-плацентарная кровопотеря
 - б) Переход крови от одного близнеца к другому
 - в) Акушерские осложнения (разрыв пуповины, предлежание плаценты)
 - г) Внутреннее кровотечение (внутрижелудочковое, внутрилегочное, разрыв печени или селезенки)
 - д) Ятрогенная кровопотеря
7. Анемия как следствие заболеваний матери

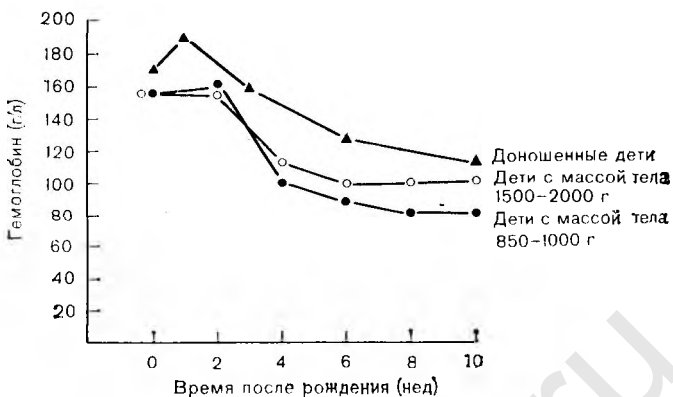


Рис. 24. Снижение содержания гемоглобина после рождения у доношенных детей со сниженной массой тела при рождении.

Следует отметить, что уменьшение содержания гемоглобина происходит раньше и имеет более выраженный характер у детей с низкой массой.

ни желательно, чтобы содержание гемоглобина превышало 130 г/л. Затем вполне приемлемо снижение на 1 г в неделю до 80 г/л. При уровне ниже 70—80 г/л следует в зависимости от клинического состояния решать вопрос о переливании крови. Профилактические мероприятия, особенно у недоношенных детей, включают в себя наблюдение за правильностью питания ребенка в отношении дополнительного приема железа и витамина Е, оценку анализа крови, ее замещение при взятии более 5—10% и исключение осложняющих состояний, в том числе болезней сердца или легких, инфекций и других причин анемии.

Анемии незрелости

Недоношенность часто сопровождается анемией, механизм которой в большинстве случаев неясен. Различают три основных типа анемии в зависимости от времени ее развития:

1. Ранняя анемия в первые 4—8 нед жизни связана с остановкой эритропоэза и увеличением объема крови. Она развивается, несмотря на наличие достаточных запасов железа и фолатов; количество ретикулоцитов снижено.

2. Промежуточный тип анемии в 8—16 нед жизни связан с повышенным эритропозом и растущим объемом крови. При этом запасы железа и фолатов бывают снижены, наблюдается также относительный дефицит витамина Е. Количество ретикулоцитов может быть увеличено, особенно при наличии гемолитической анемии (по типу «дефицит витамина Е»). Могут также иметь место микроцитарная анемия из-за дефицита железа или мегалобластическая анемия из-за дефицита фолатов.

3. Анемия после 16 нед жизни обычно бывает результатом истощения запасов железа. Это анемия гипохромного типа, обусловленная дефицитом железа; может иметь место дефицит фолатов, витамина E или меди.

Врожденные нарушения эритропоэза

В литературе описан целый ряд врожденных нарушений эритропоэза. К ним относятся:

Синдром Даймонда — Блекфэна (врожденная чистая клеточная аплазия)

Это редкое нарушение связано с анемией, развивающейся обычно в первые несколько месяцев жизни в результате гипоплазии предшественников эритроцитов костного мозга. Прочие элементы костного мозга являются нормальными, величина отношения «миелоидные элементы/эритроидные элементы» может превышать 200 : 1 (в норме 6 : 1). Могут иметь место гепатомегалия, иногда спленомегалия. Этому состоянию сопутствуют и другие врожденные аномалии, включая микроцефалию, «волчью пасть», крыловидную шею, деформацию большого пальца руки и аномалии развития глаз. Патогенез этого заболевания неясен. В перинатальном периоде имеется недостаточность продукции предшественника эритроцитов. По некоторым данным, эта недостаточность костного мозга является следствием наличия в крови ингибитора его функции. Обнаружено, что кортикостероиды дают выраженный терапевтический эффект. Возможны и самопроизвольные длительные ремиссии.

Синдром Фанкони

Это редкое нарушение чаще встречается у членов одной семьи. Оно характеризуется панцитопенией и обычно проявляется в возрасте 4—10 лет в сочетании с такими отклонениями, как гиперпигментация, пороки развития скелета и другие аномалии развития (микроцефалия, косоглазие, гипоплазия большого пальца руки и лучевой кости, аномалии почек), низкорослость с самого рождения и гипогонадизм. Цитогенетические изменения представлены в виде аномалий хроматидного типа, поражающих не только предшественники эритроцитов, но фибробласты и лимфоциты. Интересно отметить связь анемии этого типа с повышенной заболеваемостью злокачественными новообразованиями, включая лейкемию, обычно моноцитарную, а также солидные опухоли, в частности гепатому и др. (рак молочной железы, пищевода, ануса, вульвы и языка). Злокачественный рост обычно начинается во второе — третье десятилетие жизни. Лечение андрогенными стероидами и преднизолоном приводит к хорошей гематологической ремиссии.

Врожденные дизэритропоэтические анемии

При этих редких состояниях врожденная анемия вызвана аномалией эритропоэза и неправильным созреванием предшественников эритроцитов. При исследовании костного мозга выявляют характерные изменения, на основании которых выделены следующие типы заболеваний.

I тип Врожденная макроцитарная анемия, связанная с мегалобластическим костным мозгом, в котором определяются гиперплазия и частые межъядерные хроматиновые мостики. Она наследуется как аутосомное рецессивное состояние, поражающее в равной степени мужчин и женщин. Эритроидно-миелоидное отношение в 10 раз превышает норму. Этот вид анемии рефрактен к железу, пиридоксину, витамину В₁₂ и фолиевой кислоте.

II тип Эритропоэз нормобластический, однако эритробласты отличаются многоядерностью и кариорексисом. Может иметь место положительная реакция кислотного лизиса сыворотки, отсюда и название болезни — «наследственная многоядерность эритробластов с положительным кислотным лизисом сыворотки».

III тип При этом состоянии эритробласты также многоядерны; они имеют большой размер и носят название гигантобластов.

IV тип Редкое нарушение, сходное со II типом, но отличается от него по серологическим параметрам.

Гемолитические анемии у новорожденных в результате дефектов оболочки эритроцитов

Анемия новорожденного часто сопровождается гемолизом. Повышенная тенденция к разрушению эритроцитов может объясняться как наследственными, так и приобретенными состояниями, поражающими мембрану клетки или компоненты ее цитоплазмы.

Структура мембраны эритроцита

Мембрана эритроцита представляет собой двойной липидный слой, состоящий из холинофосфолипидов на внешней поверхности и аминофосфолипидов на внутренней. Ряд белков, связываясь с мембраной эритроцита, образует сложное переплетение. При электрофорезе на акриламидном геле в ДСН (додецилсульфат натрия) выявлено семь основных белковых полос и ряд более мелких полос, связанных с мембраной эритроцита. К ним относятся:

1. Внутренние мембранные белки. Они проникают в липидный двойной слой и могут служить антигенами, как например, гликофорины А и В.

2. Периферические мембранные белки, включая ферменты (например, глицеральдегид-3/фосфат-дегидрогеназа).

3. Структурные мембранные белки. Они образуют скелет мембраны и включают в себя следующие белки:

а) **Спектрин**. Самый распространенный структурный белок, составляющий 75% остова мембраны, с молекулярной массой 460 000. Он состоит из двух полипептидных цепей (с молекулярной массой соответственно 240 000 и 222 000), которые образуют длинную гибкую молекулу из двух обвивающих друг друга частей.

б) **Актин**. Мембранный белок, составляющий около 10% общего белка мембраны. Состоит из коротких волокон, соединяющихся со спектрином. Подобно актину других клеток (например, мышечных) он обладает способностью сокращаться.

в) **Анкирин**. Сферический белок большего размера, который привязывает спектрин и актин к внутренней стороне двойного липидного слоя.

Функции эритроцитарной мембраны заключаются в сохранении формы эритроцита и при этом обеспечивают ему гибкость и деформируемость, а также обмен катионов. Дефект в любой из этих функций дает повышенную тенденцию к разрушению эритроцитов, т. е. гемолизу. Ряд патологических состояний связан с повышенным гемолизом в результате врожденного или приобретенного дефекта.

Наследственный сфероцитоз

Является одной из самых распространенных причин наследственной гемолитической анемии; встречается примерно у 2 человек из 10 000, наследуется как аутосомный доминантный признак. В 25% случаев его нет ни у одного из родителей, что указывает на спонтанную мутацию, или возможно, на переменную пенетрантность. Основным дефектом при наследственном сфероцитозе, по-видимому, является внутренняя нестабильность мембраны, возможно, качественный дефект спектрина, результатом чего является повышенная тенденция к разрушению под действием физической или метаболической нагрузки. Общее содержание мембранных белков при этом количественно не снижается. Эритроциты разрушаются селезенкой, что приводит к гемолитической анемии.

Клиническим проявлением этого состояния может быть желтуха. Селезенка увеличена незначительно или умеренно, спленомегалия обычно не соответствует степени тяжести заболевания. Анемию обычно усугубляет присоединяющаяся инфекция, вероятно, в результате гиперспленизма. Обычно удается собрать семейный анамнез.

Диагностика наследственного сфероцитоза новорожденных чрезвычайно трудна. Его самым распространенным симптомом является желтуха, которая проявляется обычно в течение 48 ч,

но приблизительно у 20% детей ее развитие задерживается почти на неделю. Обычно это состояние поддается фототерапии, но иногда во избежание риска развития ядерной желтухи бывает необходимо заменное переливание крови. Анемия (<150 г/л) встречается так же часто. Степень тяжести клинических проявлений в неонатальном периоде не соответствует последующему клиническому течению болезни; с возрастом она может стать относительно бессимптомной.

У новорожденных диагноз наследственного сфероцитоза поставить труднее, чем у взрослых, из-за небольшого количества сфероцитов (менее 5%) и ретикулоцитов (в результате «физиологической» полицитемии), тем более что селезенка обычно не увеличена. Тест осмотической стойкости на неинкубированных клетках не очень помогает в диагностике. Однако на инкубированных клетках (24 ч при температуре 37°C) удается выявить ее повышение. Дифференциальный диагноз [исключение несовместимости по группе крови (ABO)] основывается на отсутствии несовместимости по группе крови между материнской и пуповинной кровью, отсутствии положительной реакции Кумбса и наличии соответствующего семейного анамнеза (только в 75% случаев).

Для ликвидации симптомов заболевания может потребоваться спленэктомия. Однако ее производство обычно откладывают до пятилетнего возраста, с тем чтобы снизить риск развития септицемии, особенно вызванной пневмококками или палочкой Пфейффера.

Наследственный эллиптоцитоз

Наследственный эллиптоцитоз (НЭ) — состояние относительно редкое, обычно наследуется как доминантное, с полной пенетрантностью. Выявлены две генетические формы этого состояния: в одной ген НЭ тесно связан с рецессивным геном на хромосоме 1, в другой положение гена НЭ неизвестно.

Как следует из названия болезни, эритроциты при ней принимают форму эллипса; эллиптоциты составляют около 25—75% общего числа эритроцитов. Изменение формы является результатом нарушения в скелете мембраны, затрагивающего спектрин, который, как показали исследования, становится более термочувствительным, чем обычно. Однако, как показывает количественный анализ на ДСН-геле, количество спектрина в каждой клетке не изменяется. Интересно отметить, что красные клетки крови (эритробласты и ретикулоциты) в морфологическом отношении нормальны и превращаются в эллиптоциты по мере взросления. Возникающая в результате гемолитическая анемия различается по степени тяжести. Описано несколько вариантов (не менее шести) НЭ. К основным вариантам относятся:

а) **Легкая форма НЭ.** Это широко распространенный вариант заболевания, при котором в мазке крови обнаруживают эллиптоциты и палочковидные клетки, но гемолиз или спленомегалия отсутствуют.

б) **НЭ с гемолизом.** При этом варианте эллиптоцитоз сопровождается легкой анемией или спленомегалией. В одном случае (при гомозиготном НЭ) гемолиз и анемия настолько выражены, что требуют переливания крови. При данном тяжелом варианте в мазке крови обнаруживают фрагментацию, пикноциты, а также эллиптоциты и иногда сфероциты.

в) **Стоматоцитарный НЭ.** Эта разновидность, встречающаяся, по описаниям, в основном у австралийских аборигенов, меланезийцев и филиппинцев, наследуется как аутомомный рецессивный признак. Гомозиготное состояние подтверждает некую резистентность к малярии, а его распространение совпадает с таковым малярии. Болезнь связана с нарушением проницаемости эритроцитов для катионов. Выраженность антигенов на эритроцитарной мембране может быть снижена.

У детей эллиптоцитоз может быть невыраженным при рождении и проявиться впоследствии. Однако в некоторых случаях дети рождаются с умеренно тяжелой гемолитической анемией и желтухой новорожденных, требующими заменного переливания крови. Это состояние следует отличать от других причин гемолитической анемии новорожденных, в частности детского пикноза, микроангиопатической гемолитической анемии или наследственного пиропойкилоцитоза. Доказано, что эритроциты с высоким содержанием гемоглобина F в большей степени подвержены фрагментации.

Детский пикноз

Пикноциты представляют собой плотные фрагментированные эритроциты, определяемые у большинства доношенных детей (2%) и имеющиеся в повышенном количестве у недоношенных (до 6%). Повышенное количество пикноцитов отмечается при ряде патологических состояний, в том числе при недостатке Г-6-ФД и пируват-киназы, при наследственном эллиптоцитозе, дефиците витамина E и пр. Остается неясным, является ли пикноз самостоятельным заболеванием или сочетается с другими нарушениями, вызывающими гемолитическую анемию.

Наследственный стоматоцитоз

При этом состоянии эритроциты имеют форму кофейного зерна, делающую их более подверженными гемолизу, что приводит к развитию желтухи новорожденных. В эритроцитах изменено содержание катионов (содержание Na^+ повышено, K^+ снижено), гидратация клеток нарушена из-за изменения проницаемости мембраны.

Наследственный пиропойкилоцитоз

Это редкое состояние до настоящего времени описано только у негритянских детей. Оно характеризуется тяжелой анемией, часто требующей переливания крови. В мазке крови определяются необычные красные кровяные клетки с крайне выраженным пойкилоцитозом, макроцитозом, фрагментацией и сфероцитозом. Осмотическая стойкость эритроцитов значительно изменена. Для этого состояния типична чувствительность эритроцитов к нагреванию, — большинство клеток фрагментируется при нагревании в течение 15 мин при температуре 45—46 °С (в норме фрагментация происходит при 49 °С) и даже распадается после шестичасовой инкубации при 37 °С. Лежащий в основе этого заболевания дефект заключается в качественной аномалии мембраны эритроцита, что делает клетку ригидной и способствует ее разрушению ретикулоэндотелиальной системой (внесосудистый гемолиз). Содержание спектрина в эритроцитах находится в пределах нормы.

Наследственная гемолитическая анемия в результате дефицита ферментов

Наследственная гемолитическая анемия может развиваться при недостатке одного из ферментов, необходимых для клеточного метаболизма. Дефицит любого из 20 ферментов вызывает наследственную анемию, наиболее частые разновидности которой приведены в табл. 22.

Подробное описание различных состояний, связанных с гемолизом, выходит за рамки данного раздела, однако для практических целей главная трудность обычно заключается в дифференциальной диагностике анемии и (или) гемолиза в периоде новорожденности. Последовательность диагностики в этих случаях такова:

1. Следует установить, носит ли анемия гемолитический характер, о чем свидетельствуют ретикулоцитоз, гемоглобинурия, морфологические изменения эритроцитов, указывающие на гемолиз, включая эхиноциты (при дефиците пируваткиназы), и базофильная пунктация (при дефиците нуклеотидазы).

2. Определить уровень эритроцитарной Г-6-ФД и пируваткиназы.

3. Исключить сфероцитарную анемию (наследственный сфероцитоз, несовместимость по системе АВ0).

4. Определить уровень глутатионредуктазы, глутатионпероксидазы и восстановленного глутатиона (GSH).

При невозможности поставить диагноз на основании этих данных необходимо проведение в специализированных лабораториях исследований на более редкие варианты недостатка ферментов.

Таблица 22. Ферменты эритроцитов, вызывающие наследственную гемолитическую болезнь [Miva, 1979]

Тип ферментного нарушения	Наследование	Частота	Механизм	Клинические признаки	Тест
А. Гликолитический путь					
а) Дефицит гексокиназы	А.Р.*	Редко (6 случаев)		Несфероцитная форма	
б) Дефицит глюкозофосфатизомеразы	А.Р.	Редко (12 случаев)			
в) Дефицит фосфофруктокинази-изомеразы	А.Р.				
г) Дефицит альдолазы	А.Р.				
д) Дефицит триозефосфатизомеразы	А.Р.				
е) Дефицит фосфоглицераткиназы	Сцеплено с полом				
ж) Дефицит пируваткиназы	А.Р.	100 случаев	Снижение продуктов проницаемости АТФ и увеличение K^+ из эритроцитов	Гемолитическая несфероцитарная форма, без телец Гейнца	Аутогемолиз Тест на флюоресцентное пятно
Б. Цикл Рапапорта — Лейберинга					
Дефицит дифосфоглицератмутаза	А.Р.				

В. Гексозомонофосфатный путь и метаболизм глутатиона

а) Дефицит Г-6-ФД	Сцеплено с полом	Часто ($\times 100 \times 10^6$)		Гемолитическая анемия	Имеется несколько скрининг-тестов и методов количественного анализа
б) Дефицит глутатионредуктазы	А.Р.	Редко (60 случаев)	Недостаточность GSH	Несфероцитарная форма: гемолитическая анемия; панцитопения; неврологические пороки	Флюоресцентный анализ НАДФ
в) Дефицит глутатионпероксидазы	А.Р.	Редко	Восстановление H_2O_2	Гемолиз эритроцитов	
г) Дефицит глутатионсинтетазы	А.Р.	Редко	Продукция GSH	Гемолитическая анемия	Образование телец Гейнца
д) Дефицит γ -глутамилцистеинсинтетазы	А.Р.	Редко	Продукция GSH	Гемолитическая анемия	Образование телец Гейнца

Г. Метаболизм нуклеотидов

а) Дефицит аденилаткиназы	А.Р.
б) Дефицит пиридин-5'-нуклеотида	А.Р.
в) Избыток адениндеаминазы	А. дом.**

* А. Р. — аутомное по рецессивному типу.

** А. Д. — аутомное по доминантному типу.

Дефицит глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы (Г-6-ФД)

Дефицит Г-6-ФД является самой распространенной формой дефицита ферментов эритроцитов (рис. 25, 26). Она поражает более 100 млн. человек во всем мире и особенно часто встречается среди африканских и американских негров (13%), у лиц из стран средиземноморского побережья, например, греков (3%), жителей о-ва Сардиния (30%), выходцев из стран Юго-Восточной Азии. Данный ген (Gd) расположен на X-хромосоме, поэтому его наследование сцеплено с полом и находит полное выражение у гомозиготных мужчин, ферментативная активность у которых часто составляет менее 10% нормы. У женщин, гетерозиготных по гену Г-6-ФД, ферментативная активность колеблется в пределах 10—90% нормы: симптомы, как правило, отсутствуют. Выраженный дефицит Г-6-ФД у женщин встречается очень редко и связан с гомозиготностью. Описано более 160 вариантов Г-6-ФД, 96 из которых связаны с тяжелой формой дефицита. Ниже перечислим основные четыре разновидности Г-6-ФД.

1. Нормальный вариант: Gd^B.
2. Средиземноморский Gd. Встречается у жителей средиземноморских стран и отличается очень низкой ферментативной активностью (менее 10% нормы).
3. Gd^{A-}. Встречается у африканских и американских негров. Ферментативная активность эритроцитов составляет 5—15% нормы.
4. Gd^{A+}. Также встречается у африканских негров. Ферментативная активность приближается к норме (около 80% нормального уровня).

У лиц из средиземноморских стран (в частности, у греков) основными симптомами болезни являются анемия, желтуха, сопровождающаяся выделением мочи темного цвета; они проявляются на 3—4-й день жизни. В других случаях приступ гемолитической болезни наступает после выписки из стационара, когда ребенка начинают заворачивать в пеленки, обработанные нафталином (табл. 23). Приступ желтухи в данном случае может быть тяжелым с переходом в ядерную желтуху. Учитывая

Таблица 23. Лекарственные препараты и другие факторы, вызывающие гемолиз на фоне дефицита Г-6-ФД

Противомалярийные препараты: примахин, хлоракин, хинин
Сульфаниламиды
Сульфоны: диафенилсульфон
Нитрофураны: фурадонин
Анальгетики: ацетилсалициловая кислота, фенацетин
Другие лекарства: витамин К (водорастворимый), унитиол (димеркапрол), фенилгидразин, параминосалициловая кислота, хидин, хлорамфеникол
Прочие факторы: конские бобы, нафталин, инфекции (респираторные вирусы, инфекционный мононуклеоз, пневмонии), диабетический ацидоз

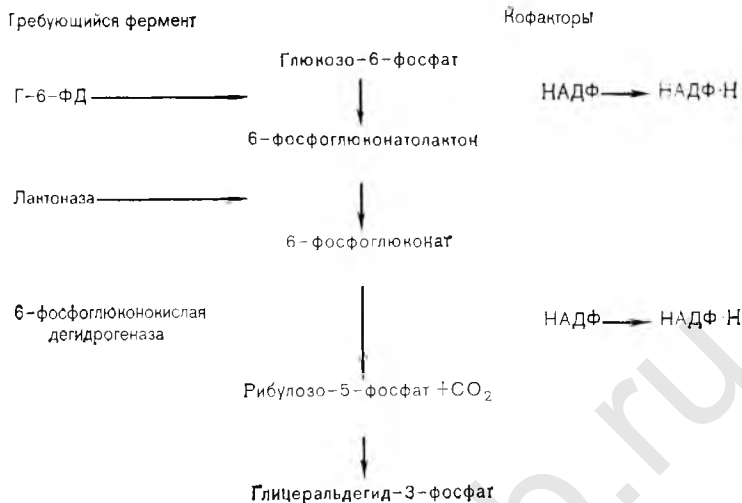


Рис. 25. Пентозофосфатный путь метаболизма.

Этот путь дает следующие результаты: 1. Альтернативный путь гликолиза (этим путем идет метаболизм 3—10% глюкозы эритроцитов). 2. Окисление глюкозы и продукция CO₂. 3. Продукция НАДФ·Н₂ из НАДФ (необходимого для восстановления глутатиона, восстановления метгемоглобина, стабилизации ферментов). 4. Пролучивание рибозо-5-фосфата, необходимого для пиримидиновых нуклеотидов НАД и НАДФ и пиримидиновых нуклеотидов АДФ и АТФ. Примечание: у новорожденного Г-6-ФД и 6-ФГД совершенно зрелые, встречаются значения выше таковых у взрослых.

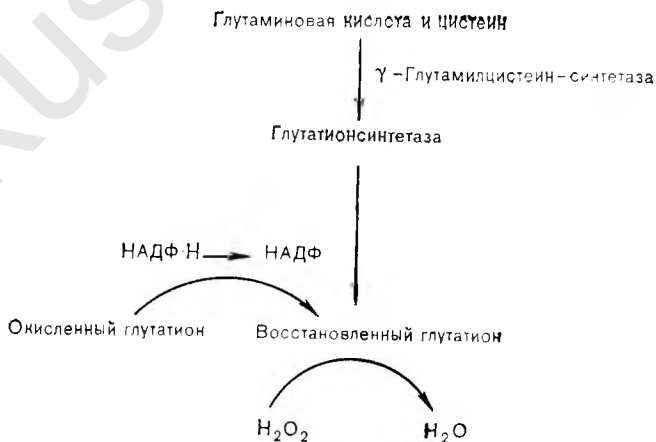


Рис. 26. Восстановление перекисей глутатионом (GSH).

возможную роль синтетического водорастворимого витамина К в вызывании гемолиза, таким детям рекомендуется назначать витамин К в его естественных формах.

Прочие виды дефицита ферментов эритроцитов

Дефицит 6-фосфоглюконат-дегидрогеназы (6 ФДГ)

Эта редко встречающаяся форма поражает 0,3—0,7% людей, приводя к гемолизу, иногда настолько выраженному, что в неонатальном периоде требуется заменное переливание крови. Хотя специальных анализов на 6-ФДГ нет, эта форма выявляется с помощью определения НАДФ-связанных ферментов.

Дефицит глутатионредуктазы (GSSG-R)

Данная форма является редкой. В литературе описано лишь 60 наблюдений. Глутатионредуктаза необходима для продукции восстановленного глутатиона из окисленного; в ходе этого процесса НАДФ·Н окисляется в НАДФ. Недостаток GSSG-R приводит к развитию гемолитической анемии с тельцами Гейнца, которое ускоряется приемом лекарственных препаратов. Эта форма несфероцитарной гемолитической анемии обычно сопровождается тромбоцитопенией и панцитопенией, а также неврологическими нарушениями, включая патологическую ЭЭГ, умственную неполноценность или склонность к спазмам. Для выявления GSSG-R имеется скрининг-тест, основанный на флуоресцентном анализе НАДФ·Н₂ в ультрафиолетовых лучах.

Дефицит глутатионпероксидазы (GSH-Px)

Этот фермент требуется для восстановления H₂O₂. Недостаточность GSH-Px приводит к повышению тенденции к окислению под действием лекарственных препаратов, химикатов и инфекционных процессов. Низкий уровень GSH-Px может быть унаследован как аутомное рецессивное состояние. Кратковременное снижение уровня фермента отмечается как у здоровых доношенных, так и у недоношенных детей, приводя к увеличению тенденции к окислению эритроцитов и гемолизу. С гематологической точки зрения речь идет о гемолитической анемии с повышенным образованием телец Гейнца. Стабильность GSH *in vitro* нормальна. При отсутствии GSH-Px усиливается окисление глутатиона H₂O₂ *in vitro*.

Дефицит синтеза глутатиона (GSH)

Синтез восстановленного глутатиона связан с активностью ферментов глутамилцистинсинтетазы и глутатионсинтетазы. Их отсутствие приводит к недостатку GSH. Эти состояния на-



Рис. 27. Гликолитический путь метаболизма эритроцитов (путь Эмбдена — Мейергофа).

следуются как аутосомные рецессивные, причем описано всего несколько разрозненных случаев. Обычно имеет место несфероцитарная гемолитическая анемия, сходная с таковой при Г-6-ФД. Она связана с лекарственным гемолизом и образованием телец Гейнца.

Нарушения гликолитического пути метаболизма эритроцитов (путь Эмбдена — Мейергофа)

Этим путем идет 90% метаболизма глюкозы и продуцирования всей нужной клетке АТФ (рис. 27). Недостаточность ферментов этого биопути приводит к развитию неспецифической гемолитической анемии. Анемия с тельцами Гейнца и лекарственным гемолизом не наблюдается, поскольку продукция GSH нормальна.

Дефицит пируваткиназы

Это редкое нарушение наследуется как аутосомный рецессивный признак, связанный с гемолизом при гомозиготном состоянии. Обычно отмечают желтуха новорожденных, требующая

иногда заменного переливания крови, спленомегалия и несфероцитарная гемолитическая анемия. В эритроцитах выявляются морфологические аномалии, включая акантоциты или пикнотические клетки. Наблюдается выраженное повышение темпов аутогемолиза *in vitro*, которое не корригируется добавлением глюкозы или аденозина, но обычно обратимо при добавлении АТФ, АДФ или АМФ. Недостаток фермента приводит к дефициту АТФ и повышенной проницаемости эритроцитарного K^+ . Имеются специфические анализы, включая тест на флюоресцентное пятно, а также количественные методы исследования. С помощью последних обычно определяется активность пируваткиназы, равная 10—20% нормы у гомозиготных лиц и около 50% нормы у гетерозиготных.

Дефицит гексокиназы

Этот фермент требуется на первой ступени пути Эмбдена — Мейергофа для производства глюкозо-6-фосфата из глюкозы. Недостаточность его встречается редко и наследуется как ауто-сомное рецессивное состояние, приводящее к несфероцитарной гемолитической анемии.

Дефицит фосфогексозизомеразы

Это редкое состояние наследуется как ауто-сомное рецессивное и приводит к хронической несфероцитарной гемолитической анемии с уровнем гемоглобина 100 г/л. Оно встречается и в сочетании с другими видами дефицита ферментов.

Дефицит фосфофруктокиназы

Чрезвычайно редкое состояние (пока описан только один случай), приводящее к гемолизу.

Другие ферменты пути Эмбдена — Мейергофа

Описаны редкие случаи недостатка триозфосфатизомеразы, глицеральдегид-3-фосфатдегидрогеназы, фосфоглицераткиназы, 2,3-дифосфоглицеромутазы и аденозинтрифосфатазы — ферментов, играющих роль в метаболических процессах на пути Эмбдена — Мейергофа.

Другие причины гемолитической анемии новорожденного

Ряд причин гемолитической анемии у новорожденного описан в других разделах данной книги. К ним относится гемолитическая анемия, связанная с антителами; анемия в связи с инфекциями; анемия в связи с диссеминированным внутрисосудистым свертыванием.

Диагностика гемолитической анемии новорожденного

Обычные критерии, используемые в диагностике гемолитической анемии у взрослых, не всегда подходят для новорожденных, что чрезвычайно затрудняет выявление гемолиза. Однако поставить диагноз помогают ряд тестов.

Мазок периферической крови. Хотя мазок крови новорожденного значительно отличается от такового у взрослого человека, наличие сфероцитоза, включений телец Гейнца и фрагментация эритроцитов могут с очевидностью указывать на определенный диагноз. Нормальное содержание ретикулоцитов в первые несколько дней жизни резко падает вследствие «физиологической полицитемии». Интенсивной реакции ретикулоцитов не произойдет, если содержание гемоглобина не упадет гораздо ниже 150—200 г/л, нормального для здоровья новорожденного. Однако часто наблюдается повышенный ретикулоцитоз и (или) уровень нормобластов при врожденной анемии, например, при несовместимости по резус-фактору или системе АВ0.

Гипербилирубинемия. У здорового ребенка снижение активности глюкуронилтрансферазы печени приводит к ослаблению конъюгации билирубина. За норму принимают уровень билирубина, равный примерно 120 мг/л на 4-е сутки жизни (140 мг/л на 7-е сутки у недоношенных детей). Более высокий уровень билирубина указывает на наличие гемолитической анемии.

Содержание гаптоглобина. Гаптоглобин представляет собой α_2 -гликопротеид, который реагирует со свободным гемоглобином; образовавшийся комплекс удаляется ретикулоэндотелиальной системой. Хотя у взрослых определение уровня гаптоглобина служит полезным показателем меры гемолиза, у новорожденных этот анализ не представляет большой ценности для диагностики гемолитической анемии, принимая во внимание тот факт, что у здоровых детей гаптоглобин находят в очень низкой концентрации.

При подозрении на гемолитическую анемию следует провести следующие специфические диагностические тесты:

1. Определение групп крови матери и ребенка.
2. Реакцию Кумбса на наличие иммуноглобулинового компонента на эритроцитах.
3. Анализ эритроцитарных ферментов начиная с Г-6-ФД, пируваткиназы и глюкозофосфатизомеразы.
4. Тесты на глутатионредуктазу, глутатионпероксидазу и восстановленный глутатион (GSH).
5. Исследования для выявления гемоглобинопатий, включая гемоглобин Барта, для установления α -талассемии, электрофорез гемоглобина, тест термостабильности или преципитации изопропанола с целью выявления нестабильных гемоглобинов.
6. Определение осмотической стойкости эритроцитов, инкубированных при 37 °С в течение 48 ч (осмотическая стойкость неинкубированной крови обычно нормальна).

7. Подтверждение наличия инфекции у новорожденного, включая определение уровня IgM и специфических антител.

8. Специфические коагуляционные тесты с целью выявления диссеминированного внутрисосудистого свертывания.

Гемоглинопатии новорожденного

Продуцирование γ -глобина начинается на зародышевой стадии развития плода и продолжается на протяжении всей жизни (см. предыдущий раздел). Поэтому патологические состояния, влияющие на продуцирование α -глобина, воздействуют на продуцирование как фетального гемоглобина ($\alpha_2\gamma_2$), так и гемоглобина взрослых ($\alpha_2\beta_2$).

β -Глобиновые гемоглинопатии оказывают влияние на продуцирование гемоглобина взрослых ($\alpha_2\beta_2$). Переход к выработке взрослого гемоглобина (β -глобина) начинается в третьем триместре беременности. Однако в крови пуповины доношенного ребенка взрослый гемоглобин составляет обычно 20—30%, основную часть составляет фетальный гемоглобин. β -Глобиновые гемоглинопатии не оказывают никакого или почти никакого влияния на плод и новорожденного; их влияние начинает проявляться к 3—4 мес жизни ребенка, когда переход к продуцированию β -глобина уже завершен и уровень гемоглобина взрослого типа приближается к таковому у взрослого человека.

γ -Глобиновые гемоглинопатии оказывают влияние на плод и новорожденного, но встречаются редко.

α -Глобиновые гемоглинопатии

Самыми распространенными и серьезными α -глобиновыми гемоглинопатиями новорожденного являются α -талассемии. Другие гемоглинопатии встречаются редко. Утрата четырех α -генов приводит к развитию состояния, известного под названием водянка плода с гемоглином Барта. Для нее характерны выраженная отечность и увеличение печени, различная степень увеличения селезенки, массивная гиперплазия костного мозга. Роды часто преждевременные (30—36 нед беременности). Дети либо рождаются мертвыми либо умирают в первые часы жизни. Основными гемоглинами являются Hb Барта, тетрамер из четырех γ -глобиновых цепей (γ_4), небольшое количество HbH (β_4) и Hb Портленд ($\delta_2\gamma_2$), «зародышевый» гемоглобин.

Утрата трех α -генов вызывает болезнь HbH. Она характеризуется гемолитической анемией, обусловленной продуцированием нестабильного HbH, в крови пуповины содержится 20—25% Hb Барта.

Таблица 24. α -Талассемия у новорожденного ребенка

		Клиническое состояние	Нб Барта в пуповинной крови	Нб, г/л (145—245) ¹	Эритроциты, $10^{12}/л$ (4 ± 6)	ОЭМ, % (44—64)	СКО, фл (106—114)	СКГ, пг (34—38,0)	СККГ, г/л (320—360)	Ретикулоциты, % (2—10)	
Водянка плода с Нб Барта	с	Несовместимое с внеутробной жизнью	с	80—90	30—100	—	14—36	110—119	—	—	60%
Болезнь НбН		Гемолитическая анемия		20—25	$110,5\pm 10,7$	$5,0\pm 1,1$	39 ± 3	81 ± 9	23 ± 1	$290,2\pm 10,6$	$5,8\pm 1,9$
Признак α -талассемии-1	не	Клинически проявляется	не	5—10	$170,2\pm 20,7$	$6,01\pm 0,81$	52 ± 8	86 ± 11	28 ± 2	$330,0\pm 10,7$	$2,4\pm 1,7$
Признак α -талассемии-2	не	Клинически проявляется	не	1—3	$170,5\pm 10,4$	$5,88\pm 0,36$	51 ± 3	88 ± 6	30 ± 2	$340,3\pm 10,9$	$3,4\pm 1,3$

¹ Примечание. В скобках приведены границы колебаний в норме.

Таблица 25. Гематологические показатели у шестимесячных детей с гомозиготной и гетерозиготной [β -талассемией] ($\pm m$)

		Нб, г/л	Эритроциты, $10^{12}/л$	ОЭМ, %	СКО, фл	СКГ, пг	СККГ, г/л	Ретикулоциты, %	Нормобласты, %	НбА ₂ , %	НбF, %
β -Талассемия гомозиготная	М	80,3	3,76	26	70	22	308	5,6	20,3	2,7	83
	m	20,2	0,98	5	5	8	24	3,0	29,7	0,7	11
β -Талассемия гетерозиготная	М	100,8	5,82	34	59	19	323	1,7	0	4,8	4,8
	m	8	0,36	2	3	1	18	0,8	0	0,6	4,3
Здоровые дети	М	120,5	4,95	37	77	25	345	1,0	0	2,5	3,1
	m	8	0,40	2	3	1	10	0,5	0	0,5	3,0

Признак α -талассемин (α -талассемия-1 и α -талассемия-2) и гомозиготное состояние α -талассемии-2 обычно бессимптомны. Уровень Hb Барта в крови пуповины иногда позволяет различать признаки α -талассемии-1 и α -талассемии-2 (табл. 24).

Большинство других α -глобиновых гемоглобинопатий встречаются редко.

β -Глобиновые гемоглобинопатии

Гемоглобиновые варианты. Одним из самых распространенных и важных β -глобиновых вариантов является HbS. На развивающийся плод он большого влияния не оказывает ни в гетерозиготном, ни в гомозиготном состоянии. Однако симптомы становятся более очевидными после 3—4 мес жизни, когда обычно завершается переход к продуцированию β -глобина. Они описаны выше (см. раздел по гемоглобинопатиям в главе «Анемия беременных»). Кроме того, маленькие дети отличаются повышенной подверженностью инфекции в связи с функциональной аспленией.

Двойное гетерозиготное состояние с наличием других β -глобиновых гемоглобинопатий (HbS/HbC или HbS/ β -талассемия) также может сопровождаться анемией. Она может иметь место и у лиц с HbE/ β -талассемией.

β -Талассемия. При исследовании пуповинной крови у лиц с гомозиготной β -талассемией выявляются лишь незначительные гематологические изменения. У детей, гомозиготных по этому состоянию, часто к 3—4 мес жизни развиваются анемия и гепатоспленомегалия, отмечается задержка роста и развития. Гематологические параметры у шестимесячного ребенка представлены в табл. 25.

Алиментарные анемии

Дефицит железа

В организме грудного ребенка содержится около 25 мг/кг железа, 75% его находится в форме гемоглобина. При рождении в костном мозге мало окрашиваемого железа, однако в первую неделю жизни оно начинает накапливаться. У доношенных детей запасы железа в костном мозге истощаются к 20—24 нед жизни. У недоношенных детей с массой тела при рождении выше 1400 г запасы железа в костном мозге истощаются к 12-й нед жизни, у недоношенных с массой ниже 1400 г — к 8-й нед.

С дефицитом железа связаны следующие факторы:

а) Масса при рождении. Общее содержание железа прямо пропорционально массе при рождении (75 мг/кг).

- б) Исходный уровень гемоглобина.
- в) Взятие крови для исследования.
- г) Кормление грудью (грудное молоко содержит мало железа).
- д) Дополнительный прием препаратов железа.
- е) Темпы роста ребенка: запасы железа истощаются ко времени удвоения его массы.

Уменьшение содержания ферритина в сыворотке крови обычно предшествует снижению уровня гемоглобина, среднечелочного объема, содержания железа в сыворотке и способности его к связыванию.

Недоношенные дети должны получать дополнительное железо (2—3 мг/кг) после двухнедельного возраста. Это, однако, не предотвращает первоначального снижения уровня гемоглобина, причина которого лежит не в истощении запасов железа.

Дефицит фолиевой кислоты

Дефицит фолиевой кислоты может привести к мегалобластической анемии, характерными чертами которой являются низкий уровень гемоглобина, повышенный СКО (макроцитоз), гиперсегментация нейтрофилов, нейтропения и тромбоцитопения. Уровень фолатов в сыворотке и эритроцитах у детей обычно выше, чем у взрослых; после рождения он резко снижается, особенно у недоношенных детей.

Недостаток фолиевой кислоты встречается: а) у детей матерей с дефицитом фолиевой кислоты; б) у недоношенных детей; в) у детей с хроническим поносом и хронической инфекцией; г) у детей, вскармливаемых козьим молоком (в котором фолиевая кислота отсутствует); д) у детей, получающих дилантин (дифенилгидантоин), который нарушает абсорбцию фолиевой кислоты. Для профилактики дефицита фолиевой кислоты вследствие ее недостатка в пище недоношенным детям назначают 20—50 мг препарата в сутки; е) при генетических нарушениях метаболизма фолатов. В последние 20 лет в литературе обсуждается группа редких нарушений, характеризующихся мегалобластической анемией, легкими и тяжелыми формами нарушения ЦНС, включая умственную отсталость, атаксию и припадки судорог, развивающихся в результате врожденных нарушений метаболизма фолатов. К последним относятся: 1) Врожденное нарушение абсорбции фолатов. 2) Нарушение утилизации фолатов (недостаток метионинсинтетазы и глутаматформинотрансферазы). 3) Нарушение взаимного превращения фолатов (дефицит дегидрофолатредуктазы, метинил-ТГФ-циклогидролата, метилен-ТГФ-редуктазы). 4) Нарушения вследствие других врожденных ошибок метаболизма (метаболизма кобаламина, дефицита дегидротеридинредуктазы и метионинаденозотрансферазы).

Дефицит витамина Е

Витамин Е (альфа-токоферол) представляет собой жирорастворимый витамин, концентрация которого в плазме крови у здоровых женщин с доношенной беременностью равна 9 мг/л. У здоровых доношенных детей его концентрация в плазме крови составляет 2 мг/л, общий запас в организме — около 20 мг. У недоношенных детей запасы витамина Е в организме составляют около 3 мг.

Снижение уровня витамина Е у недоношенных детей объясняется следующими факторами: а) недостаточным поступлением с пищей (грудное молоко содержит витамин Е в достаточном количестве); б) потреблением пищи, богатой полиненасыщенными жирными кислотами, требующими больших количеств витамина Е; в) плохим всасыванием жирорастворимых витаминов; г) повышенной потребностью в витамине Е из-за быстрого роста.

Дефицит витамина Е и гемолитическая анемия

У недоношенных детей с массой ниже 1500 г в возрасте 4—6 нед может развиваться анемия гемолитического типа. Она характеризуется содержанием гемоглобина, равным 70—100 г/л, повышенным числом лейкоцитов, изменениями морфологии эритроцитов (обычно имеет место анизоцитоз и пойкилоцитоз), тромбоцитозом и в некоторых случаях отеком нижних конечностей и мошонки. В плазме крови отмечается снижение уровня витамина Е; эритроциты отличаются повышенной подверженностью гемолизу под действием перекиси водорода. После курса терапии витамином Е (50—100 ед/сут в течение двух недель) происходит повышение уровня гемоглобина и снижение числа ретикулоцитов. Для профилактики гемолитической анемии этого типа обычно достаточно добавления в пищевой рацион 10—15 мг витамина Е в сутки в течение первых 6—8 нед жизни или общей дозы в 100 мг/кг на протяжении первой недели жизни. Назначение железа детям с дефицитом витамина Е усугубляет анемию.

Гемолиз при анемии, обусловленной недостатком витамина Е, является следствием перекисидации липидных компонентов мембраны эритроцита в присутствии полиненасыщенных жирных кислот и отсутствии противоокисляющего действия витамина Е.

Другие причины анемии новорожденных

Анемия новорожденного при заболеваниях матери

Ряд состояний матери повышает тенденцию к развитию анемии у новорожденного. К основным осложнениям беременности, при которых возможно возникновение анемии у новорожденного относятся:

а) Инфекции (краснуха, цитомегаловирусные поражения, токсоплазмоз, малярия, герпес и сифилис). Они приводят к развитию гемолитической анемии, обычно сопровождающейся тромбоцитопенией.

б) Аутоиммунизация матери в связи с образованием антител. Могут выявляться антитела типа IgG либо идиопатические, либо вторичные при системной красной волчанке, вирусных инфекциях или лимфоме. Могут определяться и лекарственные антитела (например, обусловленные терапией α -метилдофа). Другие состояния матери, связанные с гемолитической болезнью, включая холодовую агглютининовую болезнь, редко бывают вызваны антителами типа IgG, переходящими через плацентарный барьер и вызывающими гемолиз у новорожденного.

в) Прием лекарственных препаратов матерью может вызвать гемолиз эритроцитов у плода, особенно при гиперреактивности (пенициллин, цефалотин), дефицит Г-6-ФД (сульфаниламиды, хинин) или токсическом действии на костный мозг (тиазиды, сальбутамид).

г) Тяжелая форма алиментарной недостаточности (дефицит фолатов) может отразиться и на ребенке.

Плодово-материнская трансфузия

Переход крови плода в кровоток матери — обычное явление во время родов. Термин «плодово-материнская трансфузия» относится к тем состояниям, когда к матери переходит большое количество крови плода. Объем ее колеблется в широких пределах — от 1 мл и менее до 500 и более мл. Повреждение поверхности плаценты может иметь место в третьем триместре беременности, во время родов или после хирургических манипуляций, включая амниоцентез и внутриутробное переливание крови плоду, что может привести к плодово-материнскому кровотоку (трансфузии).

Диагноз ставят на основании выявления крови плода в крови матери. Чаще всего для этого используют метод кислотного элюирования по Клейхауэру. Он основан на повышенной сопротивляемости фетального гемоглобина воздействию условий кислой среды. 1% эритроцитов плода в крови матери, по данным этого теста, соответствует потере примерно 50 мл крови. В последнее время применяется более чувствительный метод иммунофлюоресцентного анализа на «F-клетки», т. е. клетки, содержащие гемоглобин. При наличии в крови матери антител к фетальным эритроцитам последние удаляются более быстрыми темпами, в результате чего у матери определяется уменьшенная популяция плодовых клеток. Наоборот, при некоторых гемоглобинопатиях, в частности при наследственном персистировании фетального гемоглобина или β -талассемии, в крови матери отмечается увеличение содержания клеток с гемогло-

бином F. Для подтверждения плодово-материнского кровотечения может быть применено определение уровня α -фетопротеина в крови матери.

Трансфузия от одного близнеца к другому

Вероятность такой трансфузии существует почти в 50% случаев беременности с монохориальной плацентой. Последняя имеет место примерно в $\frac{1}{3}$ случаев многоплодной беременности. В данном случае системы артериального и венозного кровообращения плаценты сообщаются между собой, в результате чего кровь переходит от одного плода к другому. Разница содержания гемоглобина у плодов, превышающая 50 г/л, указывает на значительную трансфузию. Анемичные близнецы меньше растут, у них развивается застойная сердечная недостаточность. Беременность осложняется маловодием. Смертность в перинатальном периоде весьма высока (до 60%). В противоположность у близнецов с полицитемией выявляется гипербилирубинемия, синдром повышенной вязкости крови. При беременности наблюдается многоводие.

Фетоплацентарное кровотечение

Иногда оно приводит к выраженной кровопотере у плода. Этот вид кровотечения возможен в том случае, когда сразу после рождения плод при нерассеченной пуповине длительное время находится выше уровня расположения плаценты. По этой причине сниженный объем крови отмечается у детей, извлеченных путем кесарева сечения.

Другие акушерские осложнения, ведущие к кровопотере

Иногда, особенно при стремительных родах, может произойти разрыв пуповины. Ему может способствовать наличие гематомы и гемангиомы пуповины. Большой риск разрыва имеется при оболочечном прикреплении пуповины (его частота 1%); при этом отмечается высокая смертность (до 80%) или тяжелая анемия при рождении.

Повреждение плаценты во время кесарева сечения (надраз плаценты при ее прикреплении на передней стенке матки) может привести к массивному кровотечению и шоку. К кровотечению до рождения плода иногда приводят предлежание и преждевременная отслойка плаценты, в связи с чем у ребенка, если он выживает, развивается анемия.

Внутреннее кровоизлияние у плода

Кровоизлияние у новорожденного может явиться результатом родовой травмы (роды в тазовом предлежании), патологического состояния у матери или ребенка, предрасполагающего к кровоизлиянию (идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура,

другие аутоиммунные нарушения, обусловленные малым числом тромбоцитов) или нарушений свертывания крови (синдром ДВС). Фактором, предрасполагающим к развитию кровоизлияния у плода, является нарушение свертывания крови со специфическим действием на плод, в частности при изоиммунной тромбоцитопении или врожденном нарушении коагуляции.

Размеры кровоизлияния колеблются в широких пределах. Чаще всего поражаются мозг (внутрижелудочковое и субарахноидальное кровоизлияние), легкие (особенно у недоношенных детей с легочной патологией, требующей искусственной вентиляции) и печень, где кровоизлияние может быть интракапсулярным или связанным с разрывом печени и излитием крови в брюшную полость. Реже бывают затронуты селезенка, особенно если последняя увеличена, как в случае эритроblastоза или после заменного переливания крови, почки, надпочечники и желудочно-кишечный тракт.

Кровопотеря может быть умеренной или массивной, ведущей к анемии и шоку. Ее клинические проявления отмечаются обычно через 24—72 ч после рождения. Анализ крови, например, методом Клейхауэра или иммунофлюоресцентным методом, помогает определить, имеет ли излившаяся кровь плодвое происхождение или она смешана с трансфузионной кровью, что помогает отличить примесь крови при спинномозговой пункции от субарахноидального кровоизлияния.

Ятрогенная кровопотеря

В связи с необходимостью производства большого количества лабораторных исследований при проведении интенсивной терапии у новорожденных важно внимательно следить за общим объемом взятой крови с тем, чтобы адекватно его заместить. При рождении объем крови составляет около 90 мл/кг. При раннем пережатии пуповины он может уменьшаться до 60 мл/кг. При анемии, обусловленной, например, межблизнецовой трансфузией, а также интра- или постнатальным кровотечением, объем крови иногда снижается до 40 мл/кг. Поскольку у новорожденных компенсация гиповолемии происходит не так эффективно, как у взрослых, очень важно адекватное замещение потерянной крови.

Лечение анемии, обусловленной кровопотерей

В зависимости от остроты ситуации показано назначение 20 мг/кг препаратов, увеличивающих объем плазмы, и повторное введение 10—20 мл/кг цельной крови в зависимости от величины артериального давления. Для восполнения запасов железа в организме требуется оральный прием его препаратов (сульфат железа 2 мг/кг 3 раза в сутки в течение 3 мес).

Объем крови, нужный для заменного переливания, вычисляется по следующей формуле (эритроцитная масса эквива-

лентна уровню гемоглобина в 200 г/л, а объем крови ребенка равен 90 мл/кг):

Объем переливаемой эритроцитной массы равен:

$$\frac{(\text{желательный уровень гемоглобина, г/л,} - \text{имеющийся уровень гемоглобина, г/л}) \times \text{имеющийся объем крови (мл/кг)}}{\text{содержание гемоглобина в эритроцитной массе (200 г/л)}}$$

Пример:

Если у ребенка с массой тела 4 кг уровень Hb=70 г/л и его желательно довести до 130 г/л, то следует перелить эритроцитную массу в следующем объеме: $\frac{(130-70) \times (4 \times 90)}{200} = 108 \text{ мл.}$

Синдром полицитемии и повышенной вязкости крови у новорожденного

Это состояние сопровождается величиной гематокрита венозной крови, превышающей 65% (гематокрит крови из пятки обычно бывает выше 70%), и встречается примерно у 2% новорожденных. Хотя это состояние известно уже около 20 лет, его этиология в большинстве случаев остается неясной. Известно, что полицитемия наблюдается при внутриутробной задержке роста плода, у детей, родившихся у женщин, больных диабетом, а также при трисомии 21. Однако эти состояния наблюдаются лишь в 1/4 случаев полицитемии у детей.

Увеличение массы эритроцитов у новорожденного, возможно, является следствием повышенного продуцирования эритропоэтина плодом в результате фетоплацентарной гипоксии. Возможно также, что увеличенный объем крови является результатом трансфузии от плаценты к плоду или от одного плода к другому. Возникающие в результате повышенной вязкости крови агглютинация эритроцитов и образование микротромбов приводят к закупорке кровеносных сосудов в различных органах (в мозге, почке, кишечнике), что ведет соответственно к неврологическим нарушениям, тромбозу почечной вены и некротизирующему энтероколиту. Нередко с образованием микротромбов связано снижение числа тромбоцитов. Симптомы могут быть выражены слабо — незначительная плетора, гиперемия, вялость, упорный тремор, тахикардия или гипотония. Могут иметь место очевидная гипербилирубинемия и симптомы, связанные с первичной патологией, например, гипергликемия у детей женщин, больных диабетом, или симптомы, связанные с осложнениями некротизирующего энтероколита, закупорки сосудов мозга или тромбоза почечной вены.

Лабораторные исследования

Гематокрит. При гематокрите в крови из пятки, превышающем 70%, следует определить гематокрит периферической крови из вены. Его величина выше 65% свидетельствует о полицитемии.

Следует отметить, что величина гематокрита в крови из пятки выше таковой венозной крови; величина гематокрита крови из пуповинной вены более низкая. Между капиллярным и венозным гематокритом четкая корреляционная связь отсутствует.

Морфология эритроцитов. Наблюдается фрагментация эритроцитов и наличие «репейниковых» клеток, что указывает на усиленный распад эритроцитов.

Тромбоцитопения. Нередко бывает связана с повышенной утилизацией тромбоцитов и образованием микротромбов.

При полицитемии может наблюдаться **снижение темпов клубочковой фильтрации.**

Вискозиметрия. Степень вязкости крови определяется при помощи вискозиметров в диапазоне 11 с^{-1} и 106 с^{-1} .

Заменное переливание крови новорожденному

Переливание крови в неонатальном периоде обычно назначают для коррекции анемии (при эритробластозе) или для снижения уровня билирубина, когда его уровень в сыворотке крови превышает 200 мг/л (или 100 мг/л через 24 ч, 150 мг/л через 48 ч). Применяемая кровь и антикоагулянт могут значительно нарушить биохимический гомеостаз ребенка (табл. 26). Обычно используют три типа антикоагулянта: цитратфосфат-декстрозу (ЦФД), кислую цитратдекстрозу (КЦД) и гепарин. Хотя гепарин — самый безопасный антикоагулянт, гепаринизированная кровь должна быть использована в течение 24 ч с момента сбора. В первые 4—6 ч после ее переливания свертывание крови ребенка меняется, что может иметь значение при развитии ДВС-синдрома. Некоторые осложнения заменного переливания крови новорожденному указаны в табл. 27.

Дифференциальная диагностика наиболее распространенных причин желтухи новорожденных

1. **Гемолиз, вызванный антителами (обычно к резус-фактору или антигенам системы АВ0).** Желтуха развивается рано и быстро, обычно при этом увеличиваются печень и селезенка. Реакция Кумбса положительная, при исследовании крови выявляется фрагментация эритроцитов, сфероцитоз и повышенное количество ядросодержащих красных клеток крови.

2. **Наследственные дефекты эритроцитов**, например, дефицит Г-6-ФД, наследственный сфероцитоз. Эти состояния связаны с семейным анамнезом или этнической принадлежностью (жители Средиземноморья, Юго-Восточной Азии). Диагностическое значение имеет изучение морфологии эритроцитов и проведение специфических исследований их ферментов.

3. **Перинатальные инфекции.** Желтуха обычно связана и с другими симптомами, например, соматическими (вялость),

Таблица 26. Сравнение переливаемой крови при использовании ЦФД и КЦД в качестве антикоагулянтов

Отношение лимонная кислота/цитрат	Снижено при ЦФД
pH	Повышено при ЦФД (рН при КЦД=7,00; рН при ЦФД=7,20)
Декстроза	Различий нет
Неорганический фосфор	Повышен при ЦФД
2,3-ДФГ	Выше при ЦФД, что способствует более эффективному высвобождению гемоглобина в ткани
Связывание с кальцием и магнием	Различий нет
Содержание глюкозы	Различий нет (3000—5000 мг/л)
Титруемая кислота	20 нмоль/л при КЦД, 10 нмоль/л при ЦФД

Таблица 27. Осложнения заменного переливания крови новорожденному

Ацидоз	} чаще отмечаются при использовании ЦФД и КЦД в качестве антикоагулянта
Гипокальциемия	
Гипомагниемия	
Гемогликемия отдачи	
Повышение содержания калия, особенно в крови, обработанной ЦФД; она содержит около 8 ммоль/л К после хранения в течение 1—4 сут и до 12 ммоль/л к 7-м сут. Неожиданная остановка сердца возможна у 1% детей	
Некротизирующий энтероколит и перфорация кишечника	
Болезнь отторжения трансплантата организмом хозяина	
Образование серповидных клеток в перелитой крови, взятой у пациента, гетерозиготного по отношению к ним	
Повышение содержания неэстерифицированных жирных кислот (НЭЖК), конкурирующих с билирубином за места белкового связывания, — после переливания крови, обработанной гепарином	
Изменение свертывания крови у ребенка — сверхгепаринизация — тромбоцитопения	
Инфекции — бактериальные, вирусные (особенно гепатит А, В, не-АВ), прочие (малярия, цитомегаловирусное поражение)	
Прочие осложнения: сердечные (аритмия, перегрузка, остановка сердца), тромбо- и воздушная эмболия	

нарушениями питания, проявлением инфекции, включая повышенное число лейкоцитов, повышенное содержание связанных форм, повышение к концу первой недели жизни уровня IgM, положительные посевы крови и спинномозговой жидкости.

4. **Внутриорганные кровоизлияния:** кровоизлияния в мозг и легкие. Желтуха обычно развивается на 2—3-й день или позже. Одновременно отмечается анемия, иногда имеет место ДВС-синдром.

5. **Болезни обмена веществ,** например, гипотиреоз, галактоземия. Диагноз ставят на основании данных специальных методов исследования.

6. **Врожденная непроходимость желчных протоков.** Желтуха обычно развивается с опозданием на 2—4 нед и сопровождается повышенным уровнем прямого билирубина.

7. **Кормление грудью.** Связанный с грудным вскармливанием вид желтухи (отличается ранним началом и коротким течением) следует отличать от «истинной молочной желтухи», развивающейся из-за наличия в грудном молоке у некоторых женщин ингибитора глюкуронилтрансферазы. Эта разновидность желтухи достигает своего апогея поздно, не разрешается в течение более 1—2 недель. Прекращение кормления грудью приводит к снижению уровня билирубина в сыворотке крови.

Список литературы

- Avery G. B.* Neonatology: Pathophysiology and management of the newborn, 2nd ed. J. B. Lippincott and Co., Philadelphia, 1981.
- Cashmore W. J.* Diagnosis and management of neonatal hyperbilirubinemia. — *Perinatology — neonatology* 1979, 3, 5, 17.
- Corrigan J. J.* Hematology. Manifestations of congenital infections. — *Clin. Perinatol.*, 1981, 8, 499—507.
- Dallman P. R.* Anaemia of prematurity. — *Ann. Rev. Med.*, 1981, 32, 143—160.
- Drew J. H., Kitchen W. H.* Jaundice in infants of Greek parentage: the unknown factor may be environmental. — *J. Pediat.*, 1976, 89, 248.
- Ek J.* Plasma and red cell folate in newborn infants and their mothers in relation to gestational age. — *J. Pediat.*, 1980, 97, 288.
- Gilman P. A.* Hemolysis in the newborn infants resulting from deficiencies of red blood cell enzymes. Diagnosis and management. — *J. Pediat.*, 1974, 84, 625.
- Mitwa Shiro.* Significance of the determination of red cell enzyme activities. — *Amer. J. Hematol.*, 1979, 6, 163—172.
- Odell G. B.* Neonatal hyperbilirubinaemia. Grune and Stratton, New York, 1980.
- Ramamurthy B. S.* Neonatal polycythemia and hyperviscosity: state of the art. — *Perinatology — Neonatology*, 1980, 3 (5), 38—40.
- Zipursky A., Jaber H. M.* The haematology of bacterial infection in newborn infants. — *Clin. Haematol.*, 1978, 7, 175—193.

6

Нарушения свертывания крови у беременных

М. Н. КОЧИ (M. N. CAUCHI)

Нормальный механизм гемостаза

В процессе свертывания крови и гемостаза участвуют три отдельные, но тесно связанные между собой системы: система свертывания крови, система противосвертывания и фибринолитическая система. На рис. 28 схематически представлена система свертывания крови с классическими внутренним и внешним путями коагуляции. Обе системы приводят к активации фактора X и продуцированию тромбина из протромбина, который в свою очередь, воздействуя на фибриноген, расщепляет фибринопептиды A и B и продуцирует фибрин. Получившийся таким образом фибрин полимеризуется и перекрестно связывается действием фактора XIII. Внутренняя система активирует фактор XII при вступлении в контакт с различными поверхностями, возможно, под действием кининогена с большой молекулярной массой. Внешняя система обеспечивает активацию фактора VII тканевыми факторами. Тканевый фактор встречается в качестве компонента в ряде клеток, включая эндотелиальные клетки и лейкоциты, но не тромбоциты. Продуцирование большинства факторов свертывания крови происходит в печени. Для синтеза ряда витамин K-зависимых белков, в частности протромбина, факторов X, IX и VII, необходим витамин K. Все эти белки объединяет наличие в них уникальной аминокислоты, а именно γ -карбоксиглутаминовой кислоты, которая придает им необходимые для свертывания свойства связывать кальций (табл. 28).

Таким образом, активация системы свертывания крови *in vivo* происходит под действием кининогена с большой молекулярной массой (в результате активации прекалликреина), тромбоцитарных факторов (включая тромбоцитарный фактор III и β -тромбоглобулин), иммунных комплексов, а также тканевых факторов, в частности, стенки кровеносного сосуда и тканей плаценты.

Ингибиторы свертывания крови

Подавление свертывания крови зависит от ряда факторов, имеющих в крови. Самые важные из них — антитромбин III (АТIII), антифактор Ха и ряд других неспецифических инги-

Таблица 28. Факторы свертывания крови

Фактор	Химическая характеристика	Продуцирование	Нормальный уровень в плазме	Изменение при физиологической беременности
I Фибриноген	Гликопротеид, ММ-340 000, 3 субъединицы	Печень	2—4 г/л	Повышение до 6—8 г/л в III триместре ↓ после родов
II Протромбин	Гликопротеид, ММ-6900	Печень витамин К-зависимая	75—125% 4,7—5,6 мэкв/л	Без изменений, 100—125%
IV Кальций	?			
V	Липопротеид, ММ > 200 000	Печень	75—125%	↑ После родов, приходит в норму через 1 нед (100—150%)
VII	Гликопротеид, ММ-48 000—100 000 α- или β-глобулин	Печень витамин К-зависимая	75—125%	Прогрессивное повышение во время беременности (150—250%)
VIII	Липогликопротеид, ММ > 2000000 α- или β-глобулин	Эндотелий, печень	75—150%	200—500%
IX	Гликопротеид, ММ-50 000—100 000 α- или β-глобулин	Печень витамин К-зависимая	75—125%	100—150%
X	Гликопротеид, ММ-50 000—100 000 α-глобулин	Печень витамин К-зависимая	75—125%	100—250%
XI	β- или γ-глобулин, ММ-50 000—200 000	Печень	75—125%	↓ во время беременности (50—100%)
XII	β- или γ-глобулин, ММ-80 000	Неизвестна	75—125%	100—200%
XIII	α ₂ -глобулин, ММ-32 000, 4 субъединицы	Печень	75—125%	↑ во время беременности (35—75%)

↓ — снижение.
↑ — повышение.

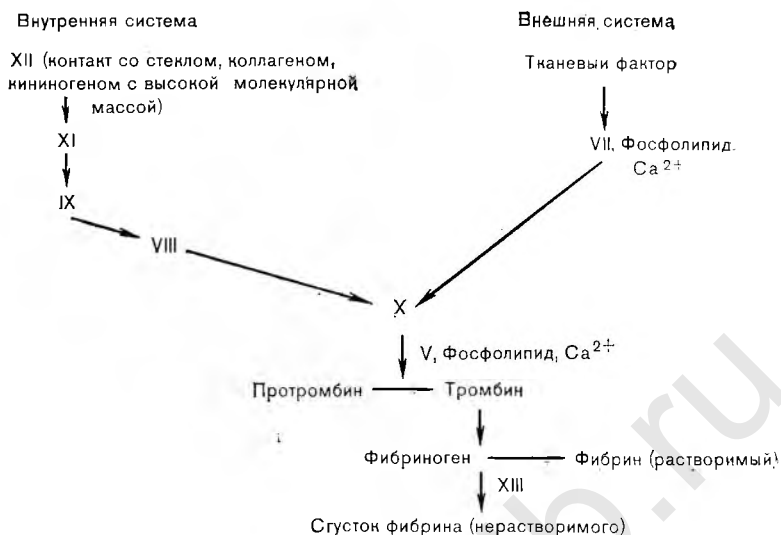


Рис. 28. Система свертывания крови.

биторов протеаз, включая α_2 -макроглобулин, α_1 -антитрипсин, α_2 -антитрипсин и С-реактивный белок.

1. АТIII (табл. 29) представляет собой гликопротеид с молекулярной массой около 64 000. В плазме он находится в концентрации порядка 250 мг/л, скорость фракционного катаболизма 50—60% от общего объема плазмы в сутки. Он связывается с тромбином и нейтрализует его, а также действует в качестве кофактора гепарина. АТIII реагирует и с активированным фактором X, а также активированными факторами IX, XI, XIII, калликреином и плазмином; не вступает в реакцию с фактором VIIa. Таким образом, он является общим ингибитором серинэстеразы. Выраженное снижение антитромбина III отмечается при диссеминированном внутрисосудистом свертывании (около 26% нормы), циррозе печени и грамтрицательной септицемии. В литературе описано врожденное отсутствие АТIII, наследуемое как аутомсомный доминантный признак. В этом случае риск развития тромбоза повышен. Прием оральных контрацептивов приводит к снижению уровня антитромбина III примерно на 40%. При длительной терапии гепарином уровень АТIII снижается до значений, составляющих 30% нормы.

2. α_2 -Макроглобулин (табл. 30). Это гликопротеид с молекулярной массой 650 000; его нормальная концентрация в плазме составляет 1300 мг/л. Он является антипротеазой широкого спектра действия, которая, образуя комплексы, подавляет плазмин, тромбин, калликреин и другие серинэстеразы. Вероятно, этот белок играет важную роль в регуляции фибринолиза.

Таблица 29. Антитромбин (Антитромбин III) AT III

Нормальная концентрация в плазме: 0,2 мг/мл
Темпы катаболизма: 50%/сут

Физическая характеристика:

Молекулярная масса 64 000, гликопротеид
Действие: нейтрализует тромбин, фактор Ха, другие факторы
Кофактор гепарина
Усиленный оборот при гепариновой терапии

Дефицит антитромбина:

В норме у новорожденного — около 50% уровня, свойственного взрослому организму

Наследственное — ауточомное доминантное состояние, ведущее к снижению активности до 20—50% от нормы
Тромбоз обычно после 30 лет

ДВС: около 25% нормы

Недостаточность функции печени, цирроз (25% нормы)

Гепариновая терапия — снижение до 35% нормы

Грамотрицательная септицемия — около 40% нормы

Оральные контрацептивы — 60% нормы

Показания к определению активности антитромбина:

У лиц с тенденцией к тромбозу, в частности в связи с хирургическим вмешательством, атеросклерозом, злокачественными заболеваниями

Отсутствие эффекта при применении гепарина

Другие ситуации, при которых определение активности антитромбина представляет чисто академический интерес:

ДВС, нарушения фибринолиза, грамотрицательная септицемия, эндотоксикоз

Таблица 30. α_2 -Макроглобулин

Нормальная концентрация: 1,4—2,1 г/л

Молекулярная масса: 650 000

Гликопротеид

Умеренное повышение во время беременности

Действие: ингибитор протеаз (неспецифический) — антиплазмин
— антитромбин
— антиурокиназа
— другие

3. α_1 -Антитрипсин. Гликопротеид с молекулярной массой 55 000, обладает антитромбиновой и антиплазминовой активностью.

4. α_2 -Антитрипсин. Взаимодействует в первую очередь с плазмином.

5. С-реактивный белок. Возможно, дезактивирует фактор V. Относится к витамин К-зависимым факторам.

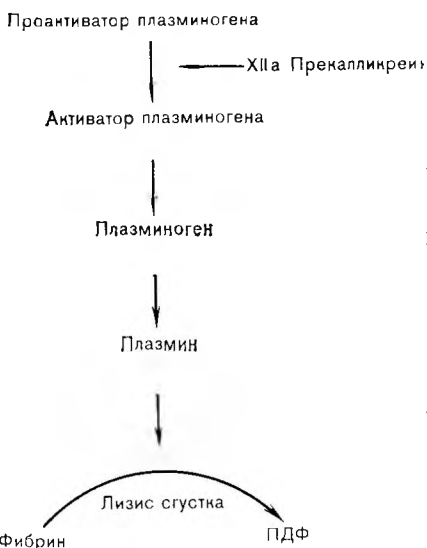


Рис. 29. Активация фибринолитической системы.

Фибринолитическая система

У здоровых лиц отложение фибрина с последующей активацией фибринолитической системы находится на минимальном уровне. Эта ферментная система препятствует отложению фибрина. Основные компоненты системы представлены на рис. 29. В крови в качестве пассивного компонента имеются проактиваторы плазминогена, они активируются прекалликреином или активированным фактором XII

(XIIa). Плазминоген представляет собой β -глобулин с молекулярной массой 92 000. Образованный из плазминогена плазмин действует на фибрин и фибриноген, в результате чего образуются продукты деградации фибрина (ПДФ).

Система свертывания крови при нормальной беременности

В процессе нормальной беременности свертывающая и фибринолитическая системы претерпевают поразительные изменения. В целом отмечается повышение уровня большинства факторов свертывания крови с соответствующим снижением содержания ингибиторов коагуляции (антитромбина III, антифактора Ха). Это так называемое «состояние гиперсвертываемости» является, вероятно, результатом непрерывного (небольшого по объему) внутрисосудистого свертывания крови и отложения фибрина вокруг ворсин плаценты, что представляется важным для подготовки к отделению плаценты с быстрой остановкой кровотечения.

В табл. 28 суммированы изменения, происходящие в системе факторов свертывания крови во время беременности. Обращает на себя внимание выраженное повышение содержания фибриногена до 6—7 г/л; оно достигает максимума перед родами, но начинается уже на третьем месяце беременности. Аналогично уровень фактора VII и фактора X повышается в 2—3 раза, фактора VIII — почти в 5 раз по сравнению с нормой. Интересно отметить и повышение величины отношения антигена фактора VIII к его коагулирующей активности. Менее выраженный характер носит увеличение содержания фактора

XII, комплексов растворимого фибрина-фибриногена с высокой молекулярной массой; повышение содержания ПДФ (включая фибринопептид А) незначительно.

Содержание фактора XIII (фибринстабилизирующий фактор), наоборот, резко снижается (до $\frac{1}{3}$ нормы); отмечается также незначительное уменьшение уровня фактора XI, антитромбина III и антифактора Ха. Эти изменения приводят к повышенной резистентности к гепарину. Фибринолитическая активность плазмы во время беременности резко снижена.

Тромбоциты при неосложненной беременности

У взрослой женщины во время беременности нормальное содержание тромбоцитов колеблется в пределах $150-350 \times 10^9/\text{л}$. В ряде работ показано, что при нормальном течении беременности в последнем триместре отмечается снижение числа тромбоцитов. Хотя данные других авторов не подтверждают этого факта, все исследователи тем не менее сходятся во мнении, что во время беременности содержание тромбоцитов колеблется в широких пределах, причем стандартное отклонение порядка 50—70 отнюдь не редкость. По нашим данным, в третьем триместре беременности встречается содержание тромбоцитов ниже $150 \times 10^9/\text{л}$.

В норме тромбоциты имеют объем $7,6 \pm 1,21$ фл. Его увеличение может быть связано с повышенным оборотом тромбоцитов. При неосложненной беременности между их объемом и сроком беременности имеется достоверная обратно пропорциональная зависимость. Средний объем тромбоцитов во время беременности ($8,8 \pm 1,03$ фл) не отличается достоверно от такового вне беременности. В литературе отсутствуют сообщения о нарушении агрегационной и адгезивной функций тромбоцитов во время нормальной беременности. В крови определяется повышенное количество тромбоцитарного фактора IV.

Во время родоразрешения на участке плаценты происходит массивное высвобождение тромбопластина, которое приводит к активации свертывающей системы, о чем свидетельствует уменьшение времени свертывания крови и снижение уровня фибриногена и плазминогена. В крови из вен матки эти изменения гораздо более выражены, чем в периферической крови. Во время родоразрешения происходит и выраженное снижение фибринолитической активности. Через 15 мин — 1 ч после родов фибринолитическая система возвращается к норме. В послеродовом периоде отмечается значительное колебание уровня факторов свертывания. В раннем послеродовом периоде происходит вторичное повышение уровня фибриногена и активности факторов VIII, IX и X, а также увеличение содержания антитромбина III. Их величина возвращается к норме через 3—4 нед после родов. (Следует отметить, что в послеродовом пе-

риоде тромбоэмболические осложнения наблюдаются в 3—4 раза чаще, чем во время беременности. Подавление лактации эстрогенами повышает этот риск).

Геморрагическая патология во время беременности: тромбоцитопения

Развитие у беременных предрасположенности к геморрагическим нарушениям может быть обусловлено рядом врожденных или приобретенных состояний, сопровождающихся нарушениями, затрагивающими кровеносные сосуды, тромбоциты или факторы свертывания крови (табл. 31). Некоторые из этих нарушений будут рассмотрены ниже более подробно.

Состояние тромбоцитопении имеет место, когда содержание тромбоцитов составляет менее $150 \times 10^9/\text{л}$. В соответствии с этим определением, тромбоцитопения неизвестной этиологии имеет место у ряда «здоровых» беременных.

Классификация тромбоцитопений

Нарушения, обусловленные повышенным разрушением или усвоением тромбоцитов

1. Связанные с процессом свертывания крови (ДВС-синдром).
2. Связанные с кровотечением дородовое кровотечение, предлежание плаценты).
3. Иммунная идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура.
4. Другие иммунологические нарушения, в том числе системная красная волчанка, изменения, вызванные приемом лекарств, тромбоцитарные антитела.
5. Другие состояния, в том числе послеинфекционный период, сосудистые нарушения (гигантская гемангиома), врожденные пороки сердца.
6. Гиперспленизм, например, при портальной гипертензии, талассемии, болезни накопления, миелофиброзе и т. п. При этих нарушениях отмечается и некоторая степень подавления функции костного мозга.

Нарушения, обусловленные снижением продуцирования тромбоцитов

В этой группе самой важной причиной тромбоцитопении является мегалобластическая анемия в результате недостаточности фолатов. Она обычно развивается в третьем триместре беременности. К редким причинам тромбоцитопении относятся апластическая анемия, миелофиброз и опухолевое замещение костного мозга.

Таблица 31. Геморрагические нарушения у беременных

А. Патология сосудов	Наследственная телеангиэктазия, синдром Элерса — Данло
1. Врожденная	Септицемия, стероидная терапия, недостаток витамина С, болезнь Шенлейна — Геноха
2. Приобретенная	
Б. Патология тромбоцитов	
1. Количественная	а) тромбоцитопения б) тромбоцитоз после спленэктомии, при вторичном кровотечении, железодефицитная анемия злокачественных новообразований, в частности при раке яичников
2. Качественная	Морфологическая или функциональная а) врожденная, например, тромбастения Гланцмана, синдром Бернара — Сулье, синдром Мея — Хеглина, синдром Уискотта — Олдрича б) приобретенная, например, уремия, прием аспирина, других противовоспалительных препаратов, простагландина Е
В. Патология свертывания крови	
1. Врожденная	Болезнь Виллебранда (аутосомная доминантная), Недостаточность других факторов (фактора XI, XII, XIII)
2. Приобретенная	а) диссеминированное внутрисосудистое свертывание (ДВС) б) недостаточность витамина К при болезнях печени, нарушении проходимости желчных протоков, терапии кумарином, стерилизации кишечника в) болезни печени: недостаточность факторов, продуцируемых печенью, а именно I, II, V, VII, IX и X; фибринолиз г) фибринолиз 1) первичный — тяжелая патология печени, шок, терапия фибринолитиками 2) вторичный — после кровотечения, шока, недостаточности органа д) антикоагулянт в крови, например, антитела к фактору VIII или IX, наблюдаемые при гемофилии, ревматоидном артрите, некоторых лекарственных реакциях, в послеродовом периоде е) активизатор антипротромбина — при системной красной волчанке, антитромбин при множественной миеломе

Наличие у беременной или роженицы тромбоцитопении может быть обнаружено лишь случайно. На практике тромбоцитопения часто наблюдается при состояниях, указанных в табл. 32.

Т а б л и ц а 32. Причины тромбоцитопении у беременных

	Число случаев
Поздний токсикоз беременных	34
Дородовое кровотечение	18
Послеродовое кровотечение	15
Идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура	9
Дефицит фолиевой кислоты	8
Внутриутробная смерть плода	6
Инфекции	5
Прочее	4

Поздний токсикоз беременных является частой причиной тромбоцитопении (по нашим данным, в 34% случаев). Тромбоцитопения может предшествовать очевидным клиническим проявлениям токсикоза на несколько недель, а также может быть связана с другими нарушениями свертывания крови (см. раздел, посвященный позднему токсикозу). Содержание тромбоцитов при предэкламптической тромбоцитопении у больных с токсикозом редко падает ниже $100 \times 10^9/\text{л}$. Это может быть иногда на фоне ДВС.

Дородовое кровотечение часто сочетается с тромбоцитопенией, при этом содержание тромбоцитов составляет около $100 \times 10^9/\text{л}$. Часто трудно установить, предшествовала ли тромбоцитопения кровотечению или явилась результатом связанного с ним коагуляционного сдвига. Маловероятно, что она является прямым результатом кровопотери, которая сама по себе не объясняет снижения содержания тромбоцитов.

Послеродовое кровотечение также может сопровождаться содержанием тромбоцитов на уровне $100 \times 10^9/\text{л}$. Причиной тромбоцитопении в этом случае, вероятно, является кровопотеря (в 1 литре крови содержится около 200×10^9 тромбоцитов, в то время как замещение мегакариоцитами — процесс относительно медленный). Может иметь место и элемент коагулопатии потребления, которая обостряет тромбоцитопению. Последняя более выражена и при переливании консервированной крови.

Идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура составляет около 10% случаев тромбоцитопении во время беременности. Содержание тромбоцитов колеблется в широких пределах, но нередко встречается уровень порядка $30—50 \times 10^9/\text{л}$. Иммунологические аспекты заболевания обсуждаются в отдельном разделе.

Таблица 33. β -Тромбоглобулин (β -ТГ)

Нормальная концентрация в плазме: 25—30 нг/мл
Темпы катаболизма — период полураспада около 100 мин
Молекулярная масса 36 000

Продуцируется α -гранулами тромбоцитов

Высвобождается из тромбоцитов после их агрегации

Повышенный уровень β -ТГ:

1. Тромбоцитопения, вызванная внутривенным разрушением тромбоцитов
2. Поздний токсикоз беременных
3. Тромбоз глубоких вен
4. Тромбоз артерий и тромбоэмболия
5. Инфаркт миокарда
6. Инфекция

Показания к определению β -ТГ:

1. Необходимость подтверждения усиленного разрушения тромбоцитов даже на фоне их нормального содержания
2. Дифференциация внутрисосудистой и внесосудистой форм разрушения тромбоцитов

Диагноз идиопатической тромбоцитопенической пурпуры во время беременности ставится на основании:

- 1) выявления тромбоцитопении; 2) выявления антитромбоцитарных антител в сыворотке крови и (или) на тромбоцитах; 3) исключения других аутоиммунных заболеваний, сопровождающихся тромбоцитопенией (например, системной красной волчанки); 4) выявления наличия мегакариоцитов в костном мозге.

Стероидная терапия обычно приводит к повышению содержания тромбоцитов, хотя может потребоваться и спленэктомия.

Дифференцировать внутрисосудистую форму разрушения тромбоцитов от внесосудистой формы помогает определение уровня β -тромбоглобулина (табл. 33). При идиопатической тромбоцитопенической пурпуре разрушение тромбоцитов происходит в ретикулоэндотелиальной системе, т. е. вне сосудов; в этом случае продуцирование β -тромбоглобулина обычно не увеличено. При внутрисосудистом разрушении тромбоцитов его уровень повышен.

Тромбоцитопения в результате мегалобластической анемии беременных

Снижение уровня фолиевой кислоты во время беременности наступает в результате увеличения синтеза ДНК в период быстрого роста плода (III триместр), когда масса последнего повышается на 200 г в неделю. Это накладывает отпечаток на все кровяные клетки, включая белые и красные клетки крови, а также мегакариоциты, и может явиться причиной тромбоцитопении.

Недостаточность фолиевой кислоты может развиваться и при состояниях, связанных с повышенной потребностью в фолиевой

Таблица 34. Сводная таблица тромбоцитарных тестов

Тест	Методика	Требуемый материал	Требуемый объем крови	Нормальные значения	Примечания
Количественный анализ тромбоцитов	Ручная, электронная	Цитратная кровь	1—2 мл	150—350×10 ⁹ /л	Брать осторожно: минимальное (микроскопическое) свертывание приведет к занижению истинного количества
Мазок крови	Мазок	Кровь, обработанная ЭДТА или взятая непосредственно из пальца	Минимальный	—	Позволяет также быстро определить количество тромбоцитов, их морфологию и размер
Тесты функции тромбоцитов:					
а) Агрегация тромбоцитов под действием АДФ, коллагена, ристоцетина, адреналина и др.	Агрегация тромбоцитов	Цитратная кровь	5—10 мл	Типичные кривые агрегации	Агрегация отсутствует или слабо выражена при состояниях, связанных с дефектом тромбоцитов. При болезни Виллебранда агрегация с ристоцетином отсутствует. Примечание: аспирин подавляет агрегацию на весь период жизни тромбоцита (≈10 дней)
б) Адгезия тромбоцитов	Колонки со стеклянными бусами, вращающийся стеклянный флакон	Цельная кровь и цитрат, цитрат и ЭДТА	2—5 мл		Диапазон зависит от применяемой методики
Время кровотечения	Методы Duke (ухо или палец); Ivy (шаблон); Miale (шаблон и постоянное давление)			2—7 мин 4 ¹ / ₂ —7 ¹ / ₂ мин 2 ¹ / ₂ —7 мин	
Ретракция сгустка	Ручная (2 ч)	Цельная кровь и	1—2 мл		Тест даст значимые ре-

Реакция высвобождения тромбоцитов: а) β -тромбоглобулин	РИА	Специальный забор с ЭДТА и теофилином, ПГЕ ₁ на льду	2—5 мл	4—35 мкг/л 15—54 мкг/л	зультаты при адекватном количестве тромбоцитов и нормальных значениях прочих параметров свертывания
б) Тромбоцитарный фактор 3	Метод для определения свертывания	Цитратная кровь	2—5 мл	20—37 с	Связано с усилением тромбоцитарного оборота и внутрисосудистого разрушения тромбоцитов. Подтвержен действием противотромбоцитарных препаратов
в) Тромбоцитарный фактор 4	РИА, метод для определения свертывания, хромогенная методика	Специальный забор как для β -ТГ	2—5 мл	2—23 мкг/л	
Тромбоцитарные антитела: а) антитела в сыворотке	РИА, иммунофлюоресцентный метод, проч.	Сыворотка	1—2 мл	Антитела не выявляются	
б) антитела, связанные с тромбоцитом	Иммунофлюоресцентный метод, модифицированная реакция Кумбса	Тромбоциты (цитратная кровь)	40 мл	Антитела не выявляются	Выявляются специфические тромбоцитарные антитела
Размер тромбоцитов	Электронная методика (канализатор, счетчик Култера)	Цитратная кровь	1—2 мл	10—15 фл	Тромбоцитарные антитела определяются, например, при идиопатической тромбоцитопенической пурпуре. Увеличение размера тромбоцитов обычно связано с повышением их оборота или врожденным пороком, например, синдромом Бернара — Сулье
Исследование костного мозга	Биопсия	—	—	—	Для выяснения наличия или отсутствия в костном мозге мегакариоцитов

кислоте, включая гемолитическую анемию в результате гемоглобинопатии (талассемии, нестабильных гемоглобинов) или изменений эритроцитарной оболочки (сфероцитоза).

Другие причины тромбоцитопении во время беременности

Снижение содержания тромбоцитов может быть связано с внутриутробной гибелью плода, которая, по нашим данным, послужила причиной 6% случаев тромбоцитопении. Она может быть обусловлена и другими нарушениями системы свертывания крови, обычно определяемыми при ДВС, и самопроизвольно проходит после рождения ребенка.

Тромбоцитопению во время беременности вызывают также инфекции, что, по нашим наблюдениям, имело место в 5% случаев. Вирусные или бактериальные инфекции могут сопровождаться явными признаками плацентита, включая инфильтрацию мононуклеарными клетками. В 4% случаев тромбоцитопения не имеет очевидного объяснения.

Диагностика тромбоцитопении во время беременности

Во многих случаях тромбоцитопения во время беременности развивается как составная часть известного акушерского осложнения (например, ДВС, дородового кровотечения, недостатка фолиевой кислоты) и для подтверждения диагноза могут потребоваться лишь несколько специальных анализов (табл. 34). Беременную с тромбоцитопенией обследуют по следующей схеме:

1. Определяют стандартный коагуляционный профиль для исключения нарушений свертывания крови, включая ДВС (т. е. анализы на протромбин, активированное частичное тромбопластиновое время, фибриноген, ПДФ).

2. Проводят полный анализ крови. При наличии данных, указывающих на макроцитоз (СКО > 95 фл) или гиперсегментацию нейтрофилов, определяется уровень фолатов и витамина В₁₂ в сыворотке крови с целью исключения их дефицита.

Если указанные выше состояния можно исключить и уже исключены другие клинические состояния, сопровождающиеся тромбоцитопенией, в том числе дородовое и послеродовое кровотечения, переливание крови и т. п., то далее необходимо:

3. Исключить нарушения деструкции тромбоцитов неиммунного характера, в том числе гиперспленизм, септицемию (бактериальную или вирусную), микроангиопатическую гемолитическую анемию и т. д.

4. По показаниям проводится исследование для выявления иммунных причин тромбоцитопении. Оно заключается в определении:

- а) противотромбоцитных антител в сыворотке;
- б) антител на мембране тромбоцита;

в) других тканевых аутоантител, включая антиядерный фактор, с целью исключения прочих аутоиммунных нарушений (системной красной волчанки, склеродермии).

5. Для дифференциации мегакариоцитной формы тромбоцитопении от ее апластической формы может потребоваться исследование костного мозга.

Геморрагическая патология во время беременности: приобретенные нарушения свертывания крови

Недостаточность свертывания крови, как известно, связана с рядом акушерских осложнений, указанных в табл. 35. Их объединяет выраженное нарушение механизмов гемостаза, во многих случаях вызванное избыточным потреблением факторов свертывания, что в конечном счете приводит к практической несвертываемости крови. Переливание большого количества консервированной крови, в которой недостает тромбоцитов, фактора VIII и фактора V, часто еще более затрудняет положение.

Таблица 35. Причины нарушения свертывания крови во время беременности

Состояние	Возможный механизм
Преждевременная отслойка плаценты Предлежание плаценты Эмболия амниотической жидкостью Искусственный аборт (введение солевого раствора) Задержка в матке погибшего плода Пузырный занос Резус-несовместимость	Высвобождение прокоагулянтных веществ, ведущих к активации внешней системы свертывания крови
Тяжелый сепсис, септический аборт Дородовая и послеродовая инфекция Разрыв матки Продолжительный шок Приращение плаценты	Повреждение стенок эндотелиальных клеток с обнажением коллагена, ведущее к активации фактора XII. Местное снижение продуцирования простациклина эндотелиальными клетками приводит к адгезии тромбоцитов к эндотелию
Переливание несовместимой крови Выраженное плодово-материнское кровотечение Микроангиопатическая гемолитическая анемия	Высвобождение АДФ из эритроцитов ведет к агрегации тромбоцитов. Высвобождение фосфолипидов из эритроцитов и тромбоцитов ведет к активации как внешней, так и внутренней систем свертывания крови

Диссеминированное внутрисосудистое свертывание (ДВС)

ДВС является относительно распространенным осложнением беременности. Оно развивается вследствие: а) активации свертывающей системы в результате высвобождения тканевых тромбопластинов (например, при преждевременной отслойке плаценты, задержке мертвого плода, пузырьном заносе), б) внутрисосудистого гемолиза с высвобождением эритроцитарных АДФ и фосфогликопротеида, в) повреждения эндотелиальных клеток, ведущего к обнажению коллагена и снижению продуцирования простациклина. В любом из этих случаев конечным результатом является избыточная утилизация продуктов свертывания крови, которая в тяжелых случаях может привести к несвертываемости крови с вытекающими отсюда катастрофическими последствиями.

ДВС затрагивает разные звенья системы свертывания крови, активируя их. Начальные этапы свертывания через внутреннюю или внешнюю систему приводят к выработке тромбина и фибрина. В то же время активация калликреина стимулирует продуцирование пламина, который расщепляет фибрин и фибриноген, образуя таким образом продукты их деградации — фрагменты X, Y, D и E. Последние связываются с мономером фибрина, образуя «растворимые мономеры». Другие мономеры фибрина полимеризуются, образуя комплексы фибрина с большой молекулярной массой. Отложение фибрина в микрососудах приводит к повреждению эритроцитов (микроангиопатическая гемолитическая анемия) и тромбоцитов (тромбоцитопения), которые в свою очередь стимулируют дальнейшую внутрисосудистую коагуляцию высвобождением АДФ фосфолипидов и т. п.

К последствиям ДВС относится также образование кининов из кининогена, что ведет к гипотонии, повышению проницаемости сосудов и другим проявлениям ДВС. Активация плазмином первого и третьего компонентов комплемента может вызвать лизис клеток.

С повышенным уровнем тромбина в крови часто связано выраженное снижение содержания АТIII и других ингибиторов системы свертывания.

Преждевременная отслойка и предлежание плаценты

Частой причиной воздействия факторов свертывания является кровотечение при преждевременной отслойке плаценты. Избыточное потребление факторов свертывания крови на участке плаценты в матке приводит к выраженному снижению их содержания, в том числе фибриногена (<1 г/л), фактора VIII (<10%), фактора V, протромбина, антитромбина III и тромбоцитов. Связанное с этими состояниями повышение фибринолитической активности обычно носит вторичный характер. По-

вышенный уровень ПДФ может отрицательно воздействовать на процесс свертывания и еще более усугубить коагулопатию.

Поздний токсикоз беременных

Нарушения свертывания крови отмечаются лишь у некоторых беременных с тяжелой формой позднего токсикоза. У большинства больных общие тесты коагуляции (определение протромбина, частично активированного протромбина) дают нормальные результаты. Изменения свертывания крови при позднем токсикозе заключается в следующем:

1. Снижение количества тромбоцитов приблизительно у $\frac{1}{3}$ беременных, которое может явиться первым признаком позднего токсикоза беременных (ПТБ), предшествующим его клиническим проявлениям.

2. Потребление факторов свертывания, включая фибриноген, фактор V и фактор VII. При ПТБ значительно повышена величина отношения антиген фактора VIII: активность фактора VIII.

3. Повышение содержания продуктов деградации фибрина-фибриногена X, Y, D и E.

4. Повышение содержания растворимых комплексов фибрина-фибриногена с высокой молекулярной массой.

5. Повышение фибринолитической активности, что связано с низким уровнем плазминогена (около 450 мг/л).

Изменения свертывания и гемостаза при ПТБ будут более подробно обсуждены ниже.

Эмболия амниотической жидкостью

Эмболия амниотической жидкостью может привести к массивному внутрисосудистому свертыванию. В ней содержится большое количество тромбопластинов, поэтому эмболия сопровождается отложением тромбоцитарно-фибринового тромба в малом круге кровообращения, выраженным истощением факторов свертывания в крови и склонностью к кровотечению, например, из места венопункции или из матки. При этом имеет место вторичное повышение фибринолитической активности. Может отмечаться гемолиз эритроцитов.

Длительная задержка погибшего плода в матке

Высвобождение из матки тромбопластических или протеолитических веществ — процесс постепенный, в связи с чем массивное ДВС развивается лишь через несколько недель пребывания в матке мертвого плода. Однако иногда по неизвестным причинам через несколько дней после диагностированной смерти плода отмечается ДВС-подобный синдром. При наблюдаемом чаще подостром или хроническом прогрессирующем ДВС уро-

вень фибриногена медленно снижается до очень низких значений (в отдельных случаях <5 г/л). Наблюдается повышение фибринолитической активности, содержания ПДФ (до 500 мг/л) и комплексов растворимого мономера фибрина. Другие признаки ДВС, такие как снижение содержания тромбоцитов или других факторов свертывания (например, V и VIII), иногда не проявляются. Несмотря на отсутствие очевидных геморрагических проявлений во время удаления плода из матки или после него, может начаться обильное кровотечение. При тяжелых нарушениях свертывания рекомендуется введение ингибиторов протеаз (апротинина в разовой дозе 200 000 КМЕ внутривенно с последующим внутривенным введением 100 000 КМЕ/ч).

Аборт, вызванный введением гипертонического солевого раствора

При аборте, вызванном введением солевого гипертонического раствора, частота ДВС составляет 1:500—1:1000. Вероятно, ДВС развивается в результате высвобождения из матки тромбопластических веществ в ответ на введение солевого раствора.

Внутриматочная инфекция

Тяжелые формы внутриматочной инфекции и токсический шок часто сопровождаются развитием ДВС. Вероятно, оно является результатом высвобождения фосфолипидов при фрагментации эритроцитов или обнажения эндотелиального коллагена в стенках капилляров, а также активации агрегации тромбоцитов эндотоксином или иммунными комплексами, ведущей к высвобождению тромбоцитарных фосфолипидов. При этом могут иметь место некроз коры почек, легочные осложнения («шоковое легкое», интерстициальное кровоизлияние), менингоэнцефалит, а также вовлечение других органов в патологический процесс. При исследовании выявляют главным образом тромбоцитопению, иногда выраженную ($<50 \times 10^9/\text{л}$), которая может быть первым проявлением кровотечения. Содержание фибриногена не снижается, а может и повышаться. Содержание мономерных комплексов фибрина повышено.

Пузырный занос

ДВС может явиться осложнением при пузырном заносе.

Другие состояния, при которых может развиваться ДВС

Болезни печени. ДВС может явиться осложнением при активном патологическом процессе в печени.

Микроангиопатическая гемолитическая анемия. При некоторых состояниях, таких как тромботическая тромбоцитопениче-

ская пурпура, гипертензия, эклампсия и гемолитический уре-мический синдром, в эритроцитах определяются морфологиче-ские признаки фрагментации. Высвобождение фосфолипидов, вероятно, служит пусковым механизмом развития ДВС. Послед-нее в свою очередь может быть причиной повреждения эритро-цитов, ведущего к микроангиопатической гемолитической ане-мии.

Гемолитический уремический синдром. При патологии сосу-дов почек повреждение эритроцитов может послужить толчком к развитию ДВС. Симптомы ДВС связаны с уремией и прояв-лениями повреждения почки.

Тромботическая тромбоцитопеническая пурпура. При этом редком состоянии тромбоцитопеническая пурпура, гемолитиче-ская анемия, повышение температуры тела и гематурия, а так-же различные урологические осложнения могут сопровождать-ся нарушением свертывания крови. В большинстве органов, в частности в миокарде, надпочечниках, гипофизе, поджелудоч-ной железе, почках и центральной нервной системе, обнаружи-ваются характерные тромбы. Иммунологический механизм (ал-лергия), изменение коллагена сосудов, терапия антибиотика-ми и др. могут спровоцировать и ускорить развитие ДВС-по-добного состояния с субэндотелиальным отложением фибрино-гена и мономера фибрина.

Наследственная геморрагическая патология: ангиогемофилия

Ангиогемофилия (болезнь Виллебранда) обычно наследуется как аутосомная доминанта, однако может иметь место и ее более редкая форма, наследуемая как аутосомный рецессивный признак. При этом нарушении отмечается дефицит комплекса фактора VIII, включая свертывающую активность (VIII C), связанный с фактором VIII антиген (VIII Ag), активность, связанную с ангиогемофилией (VIII A), а также неполноцен-ная функция тромбоцитов, приводящая к удлинению времени кровотечения.

Диагноз ангиогемофилии ставится на основании:

1. Уменьшения времени кровотечения; этот признак характе-рен, однако его выраженность переменна.
2. Снижения агрегации тромбоцитов под действием ристоце-тина (или арахидоновой кислоты), чего не наблюдается при воздействии других агрегирующих веществ, включая АДФ, тромбин, коллаген или адреналин.
3. Задержки тромбоцитов в колонках со стеклянными бусами; эта реакция положительная в большинстве случаев, однако она неспецифична для ангиогемофилии и с трудом поддается стандартизации.
4. Данных исследования активности фактора VIII:

а) определение фактора Виллебранда (VIII: ФВ или VIII A);

б) определение связанного с фактором VIII антигена (VIII Ag);

в) определение свертывающей активности фактора VIII (VIII C).

При ангиогемофилии отмечается дефицит комплекса фактора VIII, однако у беременных и женщин, получающих оральные контрацептивы, а также после физической нагрузки активность фактора VIII и уровень его антигена повышаются, что может осложнить диагностику. Активность фактора VIII при ангиогемофилии повышается также после переливания нормальной плазмы или криопреципитатов. Это повышение наблюдается через 5—24 ч после переливания и может длиться несколько дней.

Другие геморрагические нарушения

Другие наследственные геморрагические нарушения встречаются редко и составляют около 10% наследуемых нарушений свертывания. В литературе описаны случаи а-фибриногемии, дефицита факторов V, VII, X, XII, XIII.

Обследование при геморрагической патологии во время беременности

Рассматривая проблему кровотечений во время беременности, следует проводить различие между нарушениями, свойственными беременности, и нарушениями, наблюдаемыми при других состояниях, предшествующих беременности и не имеющих с ней конкретной связи. Во многих случаях на наследственную геморрагическую патологию указывают наличие в анамнезе кровотечения после удаления зуба или кровотечения из носа, семейный анамнез и данные физикального обследования.

К состояниям, способствующим развитию геморрагического диатеза во время беременности, относятся:

Нарушения, нехарактерные для беременности

1. Аномалии тромбоцитов (идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура или нарушение функции тромбоцитов).

2. Аномалии факторов свертывания (ангиогемофилия), реже врожденный дефицит фактора (гипофибриногемия, дисфибриногемия).

3. Лекарственные нарушения (например, вызванные приемом ацетилсалициловой кислоты).

4. Соматические заболевания (патология печени различной этиологии, включая алкоголизм, патология почек, диспротеинемия).

Нарушения, обусловленные беременностью

Эти нарушения (см. табл. 35) обычно связаны с коагулопатией потребления, как указывалось выше.

Лабораторные исследования при нарушениях гемостаза во время беременности

Выбор тех или иных методов исследований и порядок их проведения зависит от конкретной клинической ситуации. Вообще проводятся следующие лабораторные исследования:

1. Полный анализ крови и определение содержания тромбоцитов с целью подтверждения: а) наличия анемии и оценки морфологических аномалий эритроцитов; б) тромбоцитопении с морфологическими изменениями тромбоцитов или без таковых; в) лейкоцитоза и данных о токсических изменениях.

2. Определение времени кровотечения (в норме 2—8 мин). Удлинение времени кровотечения может объясняться тромбоцитопенией, ломкостью капилляров, ангиогемофилией или выраженным дефицитом факторов свертывания.

3. Тесты на факторы свертывания, синтезируемые печенью, а именно факторы I, II, V, VII, IX и X (протромбиновое время, тромботест, протромбин, проконвертин).

4. Пробы, характеризующие внутреннюю систему свертывания. К ним относится активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ), коагиновое время свертывания и тромбопластиновый скрининг-тест.

5. Тесты на функцию тромбоцитов: а) агрегация тромбоцитов под действием АДФ, коллагена, адреналина, ристоцетина и арахидоновой кислоты; б) другие пробы на функцию тромбоцитов, включая адгезию тромбоцитов к стеклянным бусинам; в) ретракция сгустка; г) высвобождение PF₃ и β-тромбоглобулина; д) размеры и морфология тромбоцитов.

Указанные тесты помогают установить, является ли кровотечение следствием тромбоцитопении или изменений факторов свертывания. Диагноз ломкости капилляров во многих случаях ставится путем исключения, т. е. когда все указанные тесты дают нормальные результаты, кроме времени кровотечения. Для подтверждения диагноза целесообразно проведение теста на ломкость капилляров (тест Гесса).

6. В ряде случаев требуется проведение проб, характеризующих состояние фибринолитической активности. К ним относятся:

а) Определение продуктов деградации фибрина и фибриногена (ПДФ), в том числе 1) X и Y, 2) D и E, 3) фибринолептин А — только в специализированных лабораториях.

б) Определение величины отношения активаторов плазминогена к плазминогену. Во многих случаях исследование сформировавшегося сгустка указывает на наличие повышенного

фибринолиза. К более специфическим относится тест эуглобинового лизиса и определение уровня плазминогена.

в) Определение ингибиторов коагуляции — приобретенных или ятрогенных, в том числе: 1) гепарина и других антикоагулянтов, 2) антитромбопластина, антитромбина, ингибиторов коагуляции при беременности.

Диагностика ДВС

При любом клиническом состоянии, указанном в табл. 35, следует учитывать возможность нарушений свертывания крови. Данные лабораторных исследований нередко свидетельствуют об имеющихся отклонениях от нормы до появления кровотечения или кровоточивости, пурпуры, петехий, а также тромбоемболии.

Таблица 36. Некоторые показатели свертывающей системы крови при ДВС

	Нормальные показатели	Патологические результаты, указывающие на ДВС
Содержание тромбоцитов	150—400×10 ⁹ /л	<100×10 ⁹ /л
ПДФ: X и Y	<10 мкг/л	>20 мкг/л
D и E	<10 мкг/л	>20 мкг/л
Антитромбин	83—115%	<80%
Протромбин	1,0—1,4	>1,9
АЧТВ	35—45 с	>50 с
Фибриноген	3,0—8,0 г/л	<3,0 г/л

Примечание. Протромбин, АЧТВ и фибриноген относятся к наименее чувствительным показателям ДВС во время беременности и дают патологические значения только при тяжелой его форме, которая может проявляться и клинически.

Лабораторный диагноз ДВС ставится на основании целого ряда данных, указывающих на сниженную способность крови к свертыванию, отсутствие ингибиторов или повышение фибринолитической активности, а также потребление и разрушение тромбоцитов и эритроцитов. Эти исследования приведены в табл. 36. Важно подчеркнуть, что при ДВС клиническая картина не статична, а подвержена быстрым переменам, поэтому необходимым является проведение повторных исследований для установления степени тяжести патологии и выявления направленности ее развития (прогрессирует или регрессирует ДВС). Не следует также забывать, что уровень фибриногена, равный 2—3 г/л, нормальный для ранних сроков беременности, в конце беременности может характеризовать достоверное уменьшение фибриногена.

Общие принципы ведения больных с ДВС во время беременности

Поскольку ДВС является результатом основного нарушения, важно устранить его пусковой механизм. Во многих случаях после этого не требуется никакой дальнейшей терапии по по-

воду собственно ДВС. При тяжелой форме ДВС показано замещение фибриногена и, что еще более важно, АТ III путем введения свежей замороженной плазмы или криопреципитата. Вначале назначают 2—3 дозы плазмы с дополнительным введением ее или криопреципитата для поддержания содержания фибриногена на уровне 0,5—1 г/л. При угрожающем жизни массивном кровотечении показано применение свежей цельной крови. Переливание тромбоцитов вряд ли принесет пользу беременной, учитывая их плохое качество в составах для переливания. Применения фибриногена следует избегать ввиду опасности передачи вирусного гепатита. Хотя теоретически гепариновая терапия могла бы принести пользу, на практике ее обычно не применяют из-за опасности усиления кровоточивости. Если ее и использовать, то непременно в сочетании с антитромбином III в виде свежей замороженной плазмы или криопреципитата, так как гепарин в отсутствие АТ III неэффективен.

Тромбоэмболия во время беременности

Тромбоэмболия до сих пор остается одной из ведущих причин материнской смертности во время беременности. Ее частота составляет, по разным данным, 0,2—3:1000 беременностей. Частота верхнего тромбоза составляет 13:1000, тромбоз глубоких вен — 2:1000. Поскольку приведенные показатели основаны на клиническом диагнозе, возможно, они ниже истинной частоты данной патологии. Применение теста с ¹³¹I-фибриногеном позволило выявить тромбоз глубоких вен у 1—3% беременных.

Этиология тромбоэмболии и вызывающие ее состояния

У беременной может иметь место триада Вирхова, а именно повышенная свертываемость крови, замедленный кровоток и повреждение сосудистой стенки. Изменения во время беременности, которые можно трактовать как повышенную свертываемость крови, уже упоминалось выше. Они, вероятно, представляют собой важнейшие факторы в развитии тромбоза вен. К другим факторам, обусловленным беременностью и, возможно, играющим роль в этиологии тромбоэмболии, относятся:

1. **Оперативные вмешательства.** Кесарево сечение сопровождается десятикратным повышением частоты тромбоэмболии по сравнению с влагалищным родоразрешением. При стерилизации ее частота также возрастает (в 4 раза).

2. **Аборт.**

3. **Внематочная беременность.**

4. **Подавление лактации эстрогенами.** Применение стилбэстрола и этинилэстрадиола для подавления лактации приводит

к определенному повышению частоты тромбоэмболии в послеродовом периоде, особенно у родильниц после кесарева сечения или других оперативных вмешательств. Нарушения свертывания крови при приеме эстрогенов заключаются в повышении уровня фактора IX, плазминогена и антиплазмина и снижении активности АТ III. Эти изменения сохраняются в течение 6 недель после приема эстрадиола, например, квинэстрола в разовой дозе, равной 4 мг. (При приеме бромкриптина изменений свертывания крови не отмечено.)

5. Группа крови. У беременных с кровью группы 0 риск развития тромбоэмболии снижен.

Диагностика тромбоза во время беременности

Классические признаки тромбоза глубоких вен — отечность, местная болезненность или положительный признак Нотан — не являются надежными; у большинства беременных это состояние не имеет очевидных проявлений. Как показывает практика, почти у половины беременных с диагнозом тромбоза глубоких вен, поставленным с использованием сложных методов, включая венографию, поглощение ^{131}I -фибриногена и ультразвуковое исследование, клинические проявления отсутствуют, и наоборот.

Лабораторная диагностика

С помощью лабораторных методов можно а) поставить диагноз претромботического состояния, б) подтвердить очевидное ДВС в связи с тромбоэмболией, в) контролировать лечение антикоагулянтами, что особенно важно.

1. Ранняя диагностика. У некоторых беременных с развивающимся тромбозом имеются следующие проявления нарушения свертывания крови (табл. 37):

укорочение активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ) по сравнению с нормой; снижение уровня антитромбина III; повышение содержания факторов свертывания и комплексов фибрина и фибриногена с высокой молекулярной массой (по данным хроматографии).

Выявление этих нарушений в группах повышенного риска дает основание подозревать большую вероятность развития тромбоза.

2. Подтверждение наличия ДВС.

3. Контроль за антикоагулянтной терапией (см. ниже).

Применение антикоагулянтов во время беременности

Обоснование антикоагулянтной терапии по поводу тромбоза глубоких вен во время беременности покоится на высокой частоте тромбоэмболий (16%) и смертности (13%) среди беременных с тромбозом глубоких вен, не получавших лечения.

Таблица 37. Некоторые показатели свертывающей системы крови при тромбозе

Цель: По возможности прогнозировать предрасположенность к тромбозу и (или) признаки тромбоза

	Нормальные показатели	Результаты, указывающие на тромбоз
Агрегаты тромбоцитов в крови	0,86—0,94	<0,82
Активированное частичное тромбопластиновое время	35—45 с	Укорочение времени (30 с)
Активатор плазминогена	Норма	Пролонгированный
Антитромбин	85—115 %	<80% — гиперсвертываемость
		<60% — большая вероятность самопроизвольного тромбоза
ПДФ: X и Y	<10 мг/л	>20
Д и Е	>10 мг/л	>20
β-тромбоглобулин	15—50 мкг/л	60—80 мкг — возможность тромбоза
		>80 мкг — вероятность тромбоза глубоких вен

Примечание. Прогнозирование тенденции к тромбозу глубоких вен неточно, но патологические результаты анализов указывают на высокий риск развития тромбоэмболии.

В то же время смертность у беременных, леченных антикоагулянтами, ниже (0,7%), хотя частота самой тромбоэмболии не снижается.

Применение оральных антикоагулянтов во время беременности в целом себя дискредитировало повышением частоты врожденных пороков развития, в частности патологической кальцификации хряща (*chondrodysplasia punctata*) в связи с приемом варфарина в I триместре, микроцефалии и атрофии зрительного нерва даже при приеме лекарств во II триместре, кровотечения у матери и плода в III триместре. Постоянный прием производных кумарина до самых родов, по данным литературы, сопровождается повышением перинатальной смертности до 18%. По этой причине во время беременности почти всегда назначают гепарин начиная с 40 000 ЕД/сут путем непрерывного введения до достижения уровня, равного 1 ЕД/мл плазмы, или увеличения АЧТВ до терапевтического уровня, превышающего нормальный показатель в 2 раза.

Поддерживающая терапия гепарином

Подкожное введение гепарина (10 000 ЕД каждые 12 ч) можно начинать через 5 дней после назначения большой дозы гепарина. Метод контроля с помощью АЧТВ недостаточно чувств-

вителен. Ценным представляется определение гепарина с помощью анти-Ха-активности, при котором содержание его ниже 0,6 ЕД/мл считается достаточным. Введение препарата в этом режиме продолжают до 6 нед после родов.

На потребность организма в гепарине может оказать влияние во время беременности ряд факторов.

1. Как уже указывалось, при беременности происходит изменение показателей свертывания крови, а это означает и изменения потребности в гепарине.

5. Лекарственные препараты, нарушающие функцию гепарине повышена.

3. При позднем токсикозе, отчасти в результате вовлечения почек в патологический процесс, беременные нуждаются в более высокой дозе гепарина.

4. Прочие причины ДВС у беременных.

5. Лекарственные препараты, нарушающие функцию гепарина.

Примечание. Действие гепарина зависит от наличия достаточного уровня АТ III. При снижении последнего введение гепарина может не дать желаемого противосвертывающего эффекта.

Антикоагулянтная терапия во время лактации

Варфарин в грудном молоке или в крови вскармливаемых грудью детей не обнаруживается, следовательно, он не противопоказан во время лактации. Фенидон, который может вызвать у ребенка массивное кровотечение, применять не следует.

Искусственные клапаны сердца

Применение одного гепарина не может предотвратить развитие тромбозов при наличии искусственных клапанов сердца. Эффективны сочетания малых доз гепарина и антитромбоцитарных препаратов. Однако их действие еще недостаточно проверено. Несмотря на риск возникновения аномалий развития плода в данной группе беременных, подвергающихся особому риску, препаратом выбора является варфарин. При сроке 37—38 нед следует назначать гепарин, а через неделю провести родоразрешение. Через неделю после родов необходимо применение варфарина.

Профилактическая антикоагулянтная терапия во время беременности

Антикоагулянтная профилактика назначается следующим контингентам беременных:

1. Женщинам с тромбозом в анамнезе. В связи с повышенным риском ее развития при настоящей беременности

(около 12%) они нуждаются в подкожном введении гепарина (10 000 ЕД каждые 12 ч) под контролем определения его содержания методом анти-Ха-активности (уровень гепарина не должен превышать 0,6 ЕД/мл).

2. Женщинам, имеющим в анамнезе тяжелую форму позднего токсикоза в ранние сроки беременности, привычные выкидыши или патологию почек. В этой ситуации рекомендуется применение гепарина.

Лабораторный контроль терапии гепарином тромбоза глубоких вен, болезни почек или хирургического вмешательства

Вначале рекомендуется ввести внутривенно 5000 ЕД гепарина, затем его назначают в виде инфузии (12—15 ЕД/кг/ч). При эмболии легочной артерии потребность в гепарине обычно выше — до 25 ЕД/кг/ч.

В большинстве случаев в качестве контрольного теста используется АЧТВ, хотя это не единственный и практически не испытанный тест выбора.

Для установления концентрации гепарина, которая должна оставаться в пределах 0,2—0,6 ЕД/мл, можно применять определение его в плазме крови. Этот тест основан на способности протамина нейтрализовать действие гепарина; альтернативой является определение прогрессивного анти-Ха-эффекта методом сгустка или хромогенного анализа. Определение содержания гепарина в малых и микродозах можно проводить только с помощью анализа исследования активности антифактора Ха (табл. 38).

Таблица 38. Сводная таблица лабораторных исследований перед назначением беременной гепариновой терапии

1. Определение количества тромбоцитов
2. Протромбиновый индекс
3. РТТК
4. ПДФ (D и E, X и Y)
5. Антитромбин III
6. Определение гепарина в тех случаях, когда РТТК находится за пределами диапазона ожидаемых значений

Список литературы

- Bick R. L.* Disseminated intravascular coagulation and related syndromes. — Amer. J. Hematol., 1978, 5, 265—282.
- Graeff H., Kuhn W.* In co-operation with U. Bleizl. Transl. by A. Davis. Coagulation disorders in obstetrics; pathobiochemistry, pathophysiology, diagnosis, treatment. Stuttgart, Georg Thieme, 1980.

- Hathaway W. E., Bonnar J.* Perinatal coagulation. Gruner and Stratton, New York, 1978.
- Horger E. O. (Ed.)* Obstetric Hematology in Clinical Obstetrics and Gynecology, 1979, 22/4, 783—900.
- Ogston D., Bennet B.* Naturally occurring inhibitors of coagulation. In: Haemostasis: Biochemistry, Physiology and Pathology, pp. 202—207. London, Wiley, 1977.
- Perkins R. P.* Thrombocytopenia in obstetric syndromes.— A review. Obstet. Gynec. Survey, 1979, 34, 101—114.
- Poller L. (Ed.)* Recent advances in blood coagulation. Churchill Livingstone, Edinburgh, 1981.
- Sejeny S. A., Eastham R. D., Baker S. R.* Platelet counts during pregnancy.— J. Clin. Path., 1975, 28, 812—813.
- Thomson J.* Blood coagulation and hemostasis. Churchill Livingstone, Edinburgh, 1980.
- Villasanta U.* Thromboembolic disease in pregnancy.— Amer. J. Obstet. Gynec., 1965, 93, 142.

Нарушения свертывания крови у новорожденных

М. Н. КОЧИ (M. N. CAUCHI)

Здоровый доношенный ребенок

У здорового доношенного новорожденного имеется действующая гемостатическая система, хотя содержание ряда факторов свертывания у него еще не достигает нормального уровня взрослого человека (табл. 39).

Витамин К-зависимые факторы (факторы II, VII, IX, X)

Содержание этих факторов у новорожденных снижено до 30—60% нормального уровня взрослого организма; в первые 2—3 дня жизни оно снижается еще более, а затем за несколько дней постепенно повышается и достигает содержания у взрослого человека через 2 мес — 1 год.

Контактные факторы (факторы XII, XI, прекалликреин, кининоген с высокой молекулярной массой)

Содержание этих факторов, принимающих участие в первоначальной активации внутренней системы свертывания путем поверхностного контакта, снижено до 30—50% уровня взрослого.

Фибринолитическая система

В крови пуповины отмечается повышенная активность фибринолитической системы. Содержание плазминогена составляет около 50% нормального уровня взрослого; содержание ПДФ не изменено. Фибринолитическая активность обычно нормализуется через 4—6 ч после рождения. Между гестационным возрастом плода и фибринолитической активностью корреляционная связь отсутствует.

Ингибиторы свертывания крови

У здоровых детей уровень антитромбина III снижен, содержание α_2 -макроглобулина нормально.

Таблица 39. Показатели свертывающей системы у новорожденных разного гестационного возраста [Cade, 1969]

Наименование показателя	Гестационный возраст (нед)				Доношенный новорожденный	Норма для взрослого
	<29	29—32	32—34	35—36		
ПВ, с, %	35 14	22 40	18 75	16 88	17,5 78	11—14 70—100%
АЧТВ, с	147	104	100	73	71	Зависит от метода (34—45)
Протромбин, %	47	53	46	79	60	75—125%
Фибриноген, г/л	2,2	2,7	1,8	1,8	1,9	2,0—4,0
Фактор V, %	65	58	49	51	92	75—125%
Фактор VIII, %	57	46	21	67	70	75—125%
ПДФ, мкг/л	<10	<10	<10	<10	<10	<10
Тромбоциты, $\times 10^9/\text{л}$	150	—	—	400	—	150—410

Содержание тромбоцитов

У здорового доношенного или недоношенного новорожденного содержание тромбоцитов находится в том же диапазоне, что и у детей более старшего возраста и взрослых, их количество ниже $150 \times 10^9/\text{л}$ следует рассматривать как патологическое. У детей, родившихся при сроке 27—40 нед беременности, содержание тромбоцитов одинаково. Однако часто наблюдается нарушение их функции, что проявляется в снижении агрегации тромбоцитов под действием АДФ, коллагена, адреналина и тромбина. Агрегация с ристоцетином остается нормальной, поэтому диагноз ангиогемофилии можно поставить уже при рождении. Уровень тромбоцитарного фактора IV и серотонина не изменен, а содержание и темпы высвобождения PF3 уменьшены. Несколько снижена и ретракция сгустка.

Таким образом, следует отметить, что у здоровых доношенных детей наблюдается дефицит витамин К-зависимых факторов (II, VII, IX, X), а также контактных факторов (прекалликреина, кининогена с высокой молекулярной массой, факторов XII и XI), что приводит к пролонгированию соответственно протромбинового и частичного тромбопластинового времени. Хотя уровень общего фибриногена нормальный, его функция может быть снижена, что проявляется в увеличении тромбинового и рептилазного времени. Количество тромбоцитов нормальное, но их функциональная способность снижена. Изменения фибринолитической системы отсутствуют.

Наследственные аномалии свертывания крови

Эти состояния, хотя и не часто встречаемые, могут вызвать обильное кровотечение после операций или выраженное самопроизвольное внутреннее кровоизлияние, в том числе гематомы

в почечной области, селезенке или головном мозге. Различают три группы подобных нарушений.

1. **Аутосомные рецессивные состояния.** а) Дефицит различных факторов свертывания, включая гипофибриногемию и дефицит факторов II, VII, X, XI и XII. б) Состояния, поражающие тромбоциты, в частности болезнь Гландманна — Негели, наследственная тромбоцитопения. в) Недостаток прекалликреина или кининогена с высокой молекулярной массой.

Эти состояния редко вызывают кровоточивость у гетерозиготных лиц и являются причиной кровотечения только у гомозиготных.

2. **Аутосомные доминантные состояния,** включающие дисфибриногемию, ангиогеофилию, синдром гигантских тромбоцитов, семейную тромбоцитопению, болезнь накопления тромбоцитов. Даже у гетерозиготных лиц может иметь место кровотечение различной степени тяжести.

3. **Наследственные дефекты, сцепленные с X хромосомой,** в частности дефицит фактора VIII, гемофилия В (болезнь Кристмаса, недостаточность фактора IX) и синдром Вискотта — Олдрича. Примечание: гемофилия редко является причиной кровотечения в неонатальном периоде.

Наследственные изменения тромбоцитов

Тромбоцитопения

В литературе описан целый ряд наследственных тромбоцитопений. Аутосомные рецессивные состояния включают в себя панцитопению Фанкони, тромбоцитопению с отсутствием лучей, тромбоцитодистрофию (синдром Бернара — Сулье), тромбоцитопению, наследуемую сцепленно с X-хромосомой, связанную с синдромом Вискотта — Олдрича, и другие виды тромбоцитопений с изменчивым характером наследования (табл. 40).

Диагноз при этой патологии ставится на основании выявления связанных с ней врожденных состояний, а также морфологии тромбоцитов. При синдроме Вискотта — Олдрича последние выглядят как мелкие, пылинкоподобные частицы со сниженным PAS-окрашиванием, в то время как при тромбоцитодистрофии они представляют собой большие лимфоцитоподобные клетки. При исследовании костного мозга при синдроме Фанкони обычно выявляют панцитопению, при синдроме тромбоцитопении с отсутствующими лучами — отсутствие мегакариоцитов. У этого контингента больных время кровотечения увеличено непропорционально степени тяжести тромбоцитопении. Клинически эти состояния проявляются в виде петехий, мелких экхимозов и кровоточивости из слизистых оболочек, желудочно-кишечного тракта или ЦНС.

Лабораторные исследования: содержание тромбоцитов снижено, время кровотечения увеличено, частичное тромбопластиновое время (ЧТВ) и тромбопластиновое время (ТВ) нормаль-

Т а б л и ц а 40. Причины тромбоцитопении у новорожденных

Патологическое состояние	Механизм действия
1. Инфекция (включая внутриутробную) — бактериальная, вирусная и др.	Повышенное разрушение тромбоцитов Снижение функции костного мозга
2. Внутрисосудистое свертывание крови: ДВС Некротизирующий энтероколит Тромбоз крупных сосудов Гемангиома Синдром повышенной вязкости крови Тромботическая тромбоцитопеническая пурпура	Потребление тромбоцитов
3. Иммунные нарушения Изоиммунизация Материнские аутоантитела (ИТП, СКВ)	Материнские антитела против тромбоцитов плода Противотромбоцитарные антитела проникают через плаценту
4. Аномалии костного мозга: а) Наследственная тромбоцитопения б) Врожденные аномалии, например, мегакариоцитная гипоплазия синдром отсутствия лучей апластическая анемия синдром Дауна врожденная лейкемия нейробластома	Угнетение продуцирования тромбоцитов
5. Прием лекарственных препаратов: а) матерью (толбутамид) б) ребенком (интралипид)	
6. Метаболические нарушения: а) у матери: гипертиреоз, поздний токсикоз беременных б) у ребенка: гиперглицинемия, муколипидоз, цирроз	
7. Другие Переливание крови Переносимость Гипотрофия	Снижение функции костного мозга

но. При панцитопении Фанкони отмечаются хромосомные аномалии, при синдроме Вискотта — Олдрича — иммунологические нарушения.

Наследственное нарушение функции тромбоцитов

Это состояние сопровождается кровоточивостью на фоне нормального содержания тромбоцитов. В данном случае речь идет о нарушении функции тромбоцитов. К основным нарушениям этой группы относятся:

Болезнь Гланцманна — Негели (тромбастения Гланцманна). Наследуется как аутосомный рецессивный признак и характеризуется снижением или отсутствием первичной агрегации тромбоцитов с АДФ, коллагеном или адреналином. Ретракция сгустка ослаблена. Кровоточивость бывает в более легкой форме, чем при тромбоцитопении, отмечается сразу после операции.

Болезни накопления. Синдром Чедиака — Хигаси. При этом состоянии первичная волна агрегации с АДФ и аденозином нормальная, вторичная — снижена. Ретракция сгустка в норме. Время кровотечения увеличено, содержание тромбоцитов и общие тесты коагуляции (ЧТВ, ПВ и ТВ) нормальные.

Наследственные аномалии свертывания крови

Гемофилии А и В клинически неразличимы. Обе они наследуются как сцепленные с полом рецессивные признаки. Частота гемофилии в различных популяциях колеблется от 1:7000 до 1:14 000, причем гемофилия А встречается в 5 раз чаще, чем гемофилия В. Общая частота тяжелых форм заболевания в популяции составляет 3—4:100 000. Гемофилия А является результатом дефицита фактора VIII, гемофилия В вызвана дефицитом фактора IX. Характерно, что кровотечение начинается в результате травмы, самопроизвольное кровотечение имеет место только при тяжелом поражении. Лица, у которых активность фактора VIII сохранена более чем на 50%, обычно не подвержены кровоточивости. При активности ниже 20% кровотечение возникает даже после незначительной травмы или мелких операций.

Поскольку фактор VIII не переходит через плацентарный барьер, его дефицит может быть выявлен при рождении. Однако у большинства детей кровоточивость проявляется позже (в 3—4 мес).

Кровотечения в результате врожденных аномалий свертывания крови

1. Дефект фибриногена количественный (гипо- или афибриногенемия) или качественный (дисфибриногенемия).
2. Фактор XIII (фибринстабилизирующий фактор).

3. Недостаточность протромбина встречается крайне редко.
4. Дефицит фактора X.
6. Фактор V встречается редко.
7. Недостаточность контактного фактора:
 - а) фактор Хагемана (фактор XII),
 - б) предшественник протромбопластина плазмы (фактор XI),
 - в) фактор Флетчера.

Диагностика

При исследовании нарушения внутренней системы свертывания (ЧТВ, тромбопластиновые скрининг-тесты или каолиновое время свертывания) выявляются патологические результаты. Данные исследования внешней системы свертывания (тромботест, одноступенчатое протромбиновое время по Квику (Quick), а также тесты, характеризующие более поздние звенья свертывающей системы (уровень фибриногена и тромбиновое время), нормальны. Отличить гемофилию В Кристмаса от дефицита фактора VIII можно с помощью определения фактора VIII и фактора IX или теста генерации тромбопластина.

Поскольку первые исследования у детей с подозрением на носительство гемофилии проводятся на ограниченном количестве крови, в дальнейшем требуется проведение повторных анализов для подтверждения полученных результатов. Дефицит фактора VIII устанавливается уже при рождении; уровень фактора IX достигает нормы лишь через несколько месяцев после рождения, поэтому диагноз его дефицита ставят в возрасте 6—12 мес.

Приобретенные геморрагические нарушения

Тромбоцитопения

Тромбоцитопения у новорожденных встречается очень часто, особенно у недоношенных детей. Чаще всего ее вызывают инфекции, внутрисосудистое свертывание, замешное переливание крови и иммунные нарушения. Реже тромбоцитопения является следствием изменений костного мозга, приема лекарственных препаратов матерью и ребенком и наследственных состояний (см. табл. 40).

Инфекции

Бактериальная септицемия может способствовать развитию внезапной тромбоцитопении в результате эндотоксического повреждения тромбоцитов, сопутствующего ДВС и травматизации клеток эндотелия. Инфекции грамотрицательными организ-

мами, вызывающими тромбоцитопению, вызываются *Meningococcus*, *Haemophilis influenza*, *E. coli*, *Klebsiella aerobacter*, *Herellea sp.*, *Shigella dys*. К грамотрицательным организмам относятся *Staph. aureus*, *B. strep.*, *Staph. albus* и *Pneumococcus*.

Вирусные инфекции вызывают тромбоцитопению либо путем разрушения тромбоцитов на периферии, либо прямым подавляющим воздействием на костный мозг. Тромбоцитопения может наблюдаться при цитомегаловирусном поражении, простом герпесе и краснухе. Подобным же образом к тромбоцитопении новорожденных приводит пренатальное инфицирование простейшими (токсоплазмоз) и спирохетами (сифилис).

Диссеминированное внутрисосудистое свертывание крови и тромбоцитопения

Выраженная тромбоцитопения (ниже $30 \times 10^9/\text{л}$) может быть обусловлена ДВС, развивающимся в результате целого ряда состояний, в том числе осложнений беременности (поздний токсикоз, родовое кровотечение), гипоксии, внутриутробной инфекции, идиопатического респираторного дистресс-синдрома, некротизирующего энтероколита и др.

Переливание крови

К снижению содержания тромбоцитов приводит замешное переливание крови или доливание крови для замещения объема, взятого для биохимического исследования.

Иммунологические причины тромбоцитопении

Тромбоцитопения, вызванная причинами иммунологического характера, встречается относительно редко. Однако в тех случаях, когда у матери имеют место идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура или другие аутоиммунные заболевания с наличием противотромбоцитарных антител типа IgG, частота развития тромбоцитопении у ребенка достигает 50%. При изоиммуной тромбоцитопении тромбоциты плода PL^{A1} — положительные, тромбоциты матери PL^{A1} — отрицательны; в организме матери образуются антитела к тромбоцитам плода как при ре-зус-иммунизации. Этот процесс вызывает пурпуру новорожденных только в 1—2 случаях на 10 000 рождений. Другие тромбоцито-специфические антитела (Zwb , Ko^a , Vo^b , E) редко вызывают образование антител в организме матери. При синдроме Эванса (идиопатическая тромбоцитопения с гемолитической анемией при положительной реакции Кумбса на фоне лейкоцитопении или без нее) может иметь место тромбоцитопения в связи с гемолитической анемией при положительной реакции Кумбса. После приема некоторых лекарственных препаратов (седормид, хинидин) антитела, реагирующие с лекарственно-

тромбоцитарным комплексом, могут привести к иммунному разрушению тромбоцитов.

Клиническими проявлениями иммунной тромбоцитопении являются петехии и кровоподтеки, выраженные при рождении, кровотечения из носа, желудочно-кишечные кровоотечения, гематурия, кровотечения из пуповины и мест уколов. Отсутствие увеличения селезенки помогает отличить эти состояния от неонатальной тромбоцитопении другой этиологии, включая резус-несовместимость и инфекции. По некоторым данным, смертность от идиопатической тромбоцитопенической пурпуры составляет 10%. Содержание тромбоцитов ниже $10 \times 10^9/\text{л}$ и обычно возвращается к уровню выше $100 \times 10^9/\text{л}$ через 2—12 нед.

Редко встречающиеся причины тромбоцитопении

1. Гигантская гемангиома, микроангиопатическая гемолитическая анемия, тромбоз почечной вены, преждевременное отделение плаценты, наличие в матке мертвого одного из плодов при двойне, — во всех этих случаях тромбоцитопения обычно сочетается с различной степенью выраженности ДВС.

2. К врожденным аномалиям костного мозга относится врожденная гипоплазия мегакариоцитов:

- а) с двусторонним отсутствием лучей,
- б) в связи с анемией Фанкони,
- в) в связи с трисомией 18 или трисомией 13—15.

3. Наследственная тромбоцитопения (обсуждавшаяся выше):

- а) синдром Вискотта — Олдрича (тромбоцитопения, рецидивирующие инфекции, сниженный уровень IgM при нормальном или повышенном уровне IgG или IgA и неполноценный клеточный иммунитет),
- б) тромбоцитопения, наследуемая сцепленно с плодом,
- в) аутосомная тромбоцитопения — аномалия Мея — Хеглина.

4. Врожденный лейкоз.

5. Метаболические причины неонатальной тромбоцитопении, включая гиперглицинемию с кетозом и изовалерианово-кислотную анемию. Тромбоцитопенией может сопровождаться и гипертиреоз у матери.

Обследование новорожденного с тромбоцитопенией

Интенсивность обследования ребенка с неонатальной тромбоцитопенией зачастую ограничена имеющимся объемом крови; во многих случаях для установления причины тромбоцитопении приходится пользоваться микродозами крови. Как видно из перечня причин тромбоцитопении, это осложнение часто сопровождается хорошо известное клиническое состояние, например, инфекцию, респираторный дистресс или метаболические нарушения. В других случаях тромбоцитопению вызывает ятроген-

ный фактор — прием лекарственного препарата или переливание крови. Исследовать больных тромбоцитопенией рекомендуется по следующей схеме. С этой целью производят следующие исследования:

1. Полный анализ крови, особенно изучение мазка крови для исключения редких аномалий морфологии тромбоцитов (аномалий Бергара — Сулье или Мея — Хеглина).

2. Коагуляционный профиль с использованием микротестов для подтверждения или исключения ДВС в связи с тромбоцитопенией; в частности, информативным может быть низкий уровень фибриногена или высокое содержание ПДФ.

3. Определение иммуноглобулинов в сыворотке, в частности IgM. Это помогает исключить внутриутробную инфекцию.

4. Проводят другие иммунологические тесты, например, лимфоцитное число, отношение клеток Т:В для исключения сопутствующих иммунологических состояний, в частности синдрома Вискотта — Олдрича.

5. Иногда требуется провести изучение функции тромбоцитов, исследование костного мозга, определение тромбоцитарных антител.

6. Следует исключить материнские причины тромбоцитопении, в том числе идиопатическую тромбоцитопеническую пурпуру, аутоиммунизацию, поздний токсикоз беременных.

Диссеминированное внутрисосудистое свертывание крови у новорожденного

ДВС представляет собой состояние истощающей коагулопатии в результате активации свертывающей и фибринолитической систем. Термин «диссеминированная» не исключает причин более местного характера, поэтому он в какой-то степени вводит в заблуждение. Состояния, которые часто сопровождаются ДВС у новорожденного, представлены в табл. 41.

Хотя механизм запуска ДВС точно неизвестен, весьма вероятно, что «прокоагулянтный материал», включая эндотоксин и повреждение сосудов, активирует фактор XII. Он в свою очередь активирует как свертывающую систему (с последующим отложением фибрина), так и систему плазминоген/плазмин с расщепленным фибриногена.

Диагностика ДВС

Яркая клиническая картина общей кровоточивости, шока и, возможно, тромбоза и ишемических поражений — это лишь конечное и часто позднее проявление ДВС. Динамическое исследование позволяет определить наличие ДВС до наступления его клинических проявлений. Наиболее важными показателями являются:

Таблица 41. Состояния, сопровождающиеся диссеминированным внутрисосудистым свертыванием крови у новорожденного

1. Заболевания матери и плода:
 - а) Преждевременная отслойка плаценты
 - б) Поздний токсикоз беременных
 - в) Диабет
 - г) Пренатальные инфекции
 - д) Гибель одного из плодов при многоплодной беременности
2. Гипотрофия и недоношенность
3. Инфекции:
 - а) бактериальные
 - б) вирусные (диссеминированный простой герпес, цитомегаловирус, краснуха)
4. Асфиксия и ацидоз
5. Гипотермия
6. Респираторный дистресс-синдром (болезнь гиалиновых мембран)
7. Тяжелая форма резус-несовместимости (в частности, вследствие заменного переливания крови)
8. Прочие состояния, включая гигантскую гемангиому, некротизирующий энтероколит, синдром повышенной вязкости крови

а) пролонгированное РВ и ЧТВ; б) снижающийся уровень фибриногена; в) повышение содержания ПДФ; г) сниженное содержание тромбоцитов.

Отличить это состояние от других помогают также следующие данные: д) сниженный уровень фактора V и фактора VIII; е) низкое содержание плазминогена.

Большинство из указанных исследований можно проводить, используя лишь 0,2 мл капиллярной крови.

Принципиальная цель терапии ДВС — скорейшее устранение этиологического фактора с целью подавления пускового механизма этого состояния. Рекомендуется введение витамина К для исключения его дефицита. Может потребоваться применение концентрата свежих тромбоцитов (10—15 мл/кг массы тела), свежезамороженной плазмы (10—20 мл/кг) каждые 8—12 ч или даже заменное переливание крови. Роль гепариновой терапии остается чрезвычайно спорной.

Внутрилегочное и внутривентрикулярное кровоизлияние

В перинатальном периоде может возникнуть внезапное массивное внутривентрикулярное или легочное кровоизлияние, особенно у недоношенных детей с респираторным дистресс-синдромом. У многих из них не удается установить явную коагулопатию либо последняя может быть результатом собственно кровоизлияния. В этиологии этого состояния играют определенную роль такие факторы, как тканевая гипоксия, тканевый инфаркт, ацидоз, гиперосмолярность, ломкость сосудов, гемодинамические факторы. Попытки профилактики массивного кровоизлия-

ния введением свежезамороженной плазмы, витамина К и даже заменным переливанием крови у детей, страдающих респираторным дистресс-синдромом при наличии аномалий ПВ и ЧТВ, не всегда приносят успех.

Дефицит витамина К

Это относительно частое нарушение, поражающее примерно 1 из 200 новорожденных и чаще встречающееся при грудном вскармливании. Концентрация витамина К в женском молоке составляет всего 15 мг/л, тогда как в коровьем молоке его содержание равно 60 мг/л. Дефицит витамина К приводит к кровотечению из пупка, желудочно-кишечного тракта или к диффузным кожным кровоизлияниям, которые в типичных случаях развиваются на 2—3-й день жизни.

Витамин К необходим для синтеза печенью факторов II (протромбина), VII, IX и X; их иногда называют протромбиновым комплексом.

Диагностика этого состояния основана на наличии пролонгированного ПВ и ЧТВ, нормального содержания тромбоцитов, нормального уровня фибриногена и отсутствии ПДФ. Введение 0,5—1 мг окиси натурального витамина К₁ (фитонадиона) приводит к прекращению кровотечения через несколько часов и выраженному улучшению показателей свертывания крови через 4—8 ч.

Дефицит витамина К развивается в следующих случаях:

1. При отсутствии профилактической терапии витамином К вскоре после рождения. Обычная профилактическая доза витамина (0,5—1 мг) предотвращает это состояние.

2. При введении матери антагонистов витамина К (например, кумариновых антикоагулянтов, которые переходят через плаценту). В случае применения оральных антикоагулянтов их прием следует прекратить за 3—4 нед до родов.

3. При введении матери антиконвульсивных препаратов (дифенилгидантоина, барбитуратов, примидона). Кровоизлияние в ЦНС обычно развивается через несколько часов после рождения.

4. При длительной гипералиментации при пониженном поглощении пищи через рот.

5. При синдроме нарушения всасывания пищи, включая кистозный фиброз, атрезию желчных протоков, хронический понос.

6. Кормление грудью часто усиливает выраженность этого состояния.

Кровотечение вследствие болезней печени

Печень является местом синтеза ряда факторов, включая протромбиновый комплекс, а также фактор V, фактор VIII (частично), фибриноген и плазминоген. Тяжелая патология печени

приводит к развитию кровотечений из желудочно-кишечного тракта или общей кровоточивости вследствие отсутствия продуцирования этих факторов. Наблюдается повышенная потеря белка (асцит), а также тромбоцитопения, развивающаяся иногда в результате секвестрации в селезенке после портальной гипертензии или связанная с сопутствующим диссеминированным внутрисосудистым свертыванием крови. Сильное кровотечение может наблюдаться после гепатита или цирроза вследствие метаболических нарушений, внутриутробных инфекций или недостаточности α_1 -антитрипсина.

Диагноз ставят на основании выявления желтухи, увеличения печени и патологических результатов печеночных проб. ПВ и ЧТВ несколько повышены, тромботест изменен, уровень фибриногена часто снижен. Содержание ПДФ обычно нормально или несколько увеличено. Содержание тромбоцитов отклоняется от нормы только на фоне других осложняющих состояний, например, внутриутробных инфекций, ДВС или застойных явлений. Снижение уровня фактора V или фибриногена связано с декомпенсацией и печеночной недостаточностью (табл. 42).

Т а б л и ц а 42. Изменения свертывания крови при приобретенной геморрагической патологии

	Дефицит витамина К	Патология печени	ДВС
Тромбоциты	Норма	Норма	↓
ПВ	↑	↑	↑
ЧТВ	↑	↑	↑
Фибриноген	Норма	Норма или ↓	↓
ПДФ	Норма	Норма или несколько ↑	↑

↑ — увеличение.
↓ — снижение.

Тромбоз крупных сосудов

Тромбоз артерий или вен — локализованный в отдельных органах или диссеминированный — встречается нередко, особенно у недоношенных детей с сопутствующей патологией.

К причинам тромбоза относятся: 1. наличие постоянного катетера или инородного тела, 2. синдром повышенной вязкости крови, дегидратация, 3. сниженное содержание антитромбина, 4. наследственные нарушения по типу повышенной свертываемости, например, гомоцистинурия, семейная форма дефицита антитромбина, 5. другие нарушения свертывания, например, ДВС, 6. диабет у матери (обычно сочетается с тромбоцитопе-

нией), 7. прочие патологические состояния матери (поздний токсикоз, гипертензия).

Тромботическим процессом могут быть охвачены все органы, однако наиболее часто он поражает:

1. легочную артерию (тромбоз, связанный обычно с болезнью гиалиновых мембран, определяется при вскрытии почти в 14% случаев);
2. портальную вену (6:1000);
3. надпочечники (1—2:1000);
4. клапаны сердца (эндокардит, включая поражение клапанов, инфаркт миокарда вследствие тромбоза коронарной артерии);
5. почечную вену — особенно у потомства матерей с диабетом, поздним токсикозом, а также при дегидратации или в связи с ДВС;
6. брыжеечные артерии;
7. другие артерии и вены, включая аорту, почечную артерию, нижнюю полую вену, множественный тромбоз сосудов.

Тромбоцитоз у детей

Тромбоцитоз (содержание тромбоцитов выше 400 000 в 1 мм³) у грудных детей встречается редко. К его развитию могут привести следующие патологические состояния:

1. Гипоспленизм (наследственная аспления, последствие спленэктомии).

2. Изменения костного мозга (миелопролиферативные нарушения, особенно болезнь Дауна; другие неопластические процессы).

3. Неполноценность питания (дефицит витамина Е, витамина К(?), железа (?), мегалобластическая анемия (?) у детей более старшего возраста).

4. Инфекции (вирусные, бактериальные).

5. Послеоперационное состояние (кровотечение).

6. Другие состояния (гиперадренализм, тромбофлебит, стероидная терапия).

Во многих случаях тромбоцитоз проходит после лечения основного состояния. Однако остается тенденция к тромбозу, и в литературе описан случай внутричерепного кровоизлияния в связи с детским тромбоцитозом.

Список литературы

- Addiego J. E., Mentzer W. C., Dallman P. R. Thrombocytosis in infants and children. — J. Pediat., 1974, 85, 805—807.
- Hathaway W. E., Bonnar J. Perinatal Coagulation. Grune and Stratton, New York, 1978.
- Poller L. (Ed.) Recent Advances in Blood Coagulation, 3. Churchill Livingstone, Edinburgh, 1981.
- Lightsey A. L., Jr. Thrombocytopenia in Children. — Pediat. Clin. N. Amer., 1980, 27, 293.
- Rizza C. R. Clinics in Hematology. Congenital Coagulation Disorders. W. B. Saunders Co. Ltd., London, 1979.
- Thomson J. M. Blood Coagulation and Haemostasis. Churchill Livingstone, Edinburgh, 1980.

Экстрагенитальные заболевания во время беременности

Ф. И. Р. МАРТИН, К. Ф. ФЭЕРЛЕЙ, П. КИНКЕЙД-СМИТ, Г. Л. ГИЛБЕРТ
(F. I. R. MARTIN, K. F. FAIRLEY, P. KINCAID-SMITH, G. L. GILBERT)

Диабет во время беременности

Число больных диабетом, поступающих в любое медицинское учреждение, зависит от структуры обращаемости, общего распространения сахарного диабета в данной популяции и эффективности методов массового обследования с целью выявления диабета во время беременности. По данным массового обследования женщин в 32 нед беременности в Мельбурнском госпитале «Мэрси», сахарный диабет в той или иной форме имеет место приблизительно у 1,5% беременных.

Классификация

Принятая в настоящее время классификация сахарного диабета включает в себя:

1. Идиопатический сахарный диабет
 - 1) инсулинзависимый
 - 2) неинсулинзависимый
 - а) с ожирением
 - б) без ожирения
2. Гестационный диабет
3. Снижение толерантности к глюкозе

Критерии диагностики

По рекомендации Всемирной организации здравоохранения и других авторитетных организаций в настоящее время диагноз сахарного диабета вне беременности может быть поставлен только у тех лиц, у которых отмечается гипергликемия натощак или имеется достоверно повышенный уровень глюкозы через 2 ч после пероральной нагрузки глюкозой.

В тех случаях, когда содержание глюкозы натощак нормально или почти нормально, а через 2 ч после нагрузки глюкозой оно слегка повышено, речь идет о так называемой сниженной толерантности к глюкозе. Во время беременности используются

другие критерии, поскольку даже незначительные изменения толерантности к глюкозе у беременной женщины могут быть связаны с нарушением здоровья и развитием плода. Так, при беременности для постановки диагноза сахарного диабета должны иметься следующие данные:

а) Уровень глюкозы в плазме натощак превышает 8 ммоль/л (уровень глюкозы в цельной крови больше 7 ммоль/л). Этот результат должен быть подтвержден несколько раз.

б) Патологический результат перорального теста на толерантность к глюкозе (ТТГ). Диагноз диабета беременности ставится в том случае, если данные 2 и более исследований содержания глюкозы превышает приведенный уровень после пероральной нагрузки 75 г глюкозы:

Содержание глюкозы в плазме:	Содержание глюкозы в цельной крови:
Натощак	5,0 ммоль/л
Через 1 ч	10,0 ммоль/л
Через 2 ч	8,0 ммоль/л

Выявление диабета во время беременности

В клинической практике могут встретиться три ситуации.

1. Женщины обращаются к врачу в ранние сроки беременности с установленным сахарным диабетом. У молодых женщин это, вероятно всего, инсулинзависимая форма диабета, у женщин более зрелого возраста возможен неинсулинзависимый диабет, который лечат диетой с добавлением оральных гипогликемических препаратов или без них.

2. В ранние сроки беременности (до 16 нед) может быть выявлена глюкозурия. На нее следует обратить внимание, если она составляет более 0,5% или выявляется в разных порциях мочи, а также имеется в порции мочи, взятой натощак или после опорожнения мочевого пузыря более чем через 2 ч после еды.

У беременных этой группы следует определить содержание глюкозы в крови. Диабет, диагностируемый в эти сроки беременности, обычно развивается до ее наступления, так как для гестационного диабета характерно развитие во II или III триместрах.

3. Глюкозурия в указанных выше пределах, отмечаемая после 16 нед беременности, или наличие в анамнезе рождения детей с массой более 4000 г или сахарного диабета у членов семьи дает основание подозревать диабет. Это особенно важно, если у беременной имеется нарушение жирового обмена, а возраст ее превышает 30 лет. В таких случаях проводят ТТГ, поскольку содержание глюкозы натощак при бессимптомном гестационном диабете обычно находится в пределах нормы. Нормальный результат ТТГ указывает на почечную глюкозурию. При наличии других подобных указаний ТТГ следует повторить в 28—32 нед беременности, даже если в более ранние сроки его результат был нормальным.

Массовое обследование на диабет (скрининг-тесты)

У некоторых беременных с гестационным диабетом глюкозурия не отмечается и в некоторых лечебных учреждениях всем беременным проводят определение глюкозы в крови. Обычно на первом этапе полный ТТГ не проводится, поскольку метод является дорогим и трудоемким. Вместо этого берут кровь через 2 ч после еды и при уровне глюкозы в цельной крови выше 7 ммоль/л (в плазме 8 ммоль/л) проводят ТТГ. Более эффективный метод скринга — пероральная нагрузка глюкозой на приеме в женской консультации и определение содержания сахара в крови 1 ч спустя. Если оно выше 7,0 ммоль/л (в плазме 8 ммоль/л), показано проведение полного ТТГ. Окупаемость таких процедур массового обследования гораздо выше в группе женщин старше 25 лет. Вероятность обнаружения диабета повышается при наличии ожирения, отягощенного семейного анамнеза и рождения в прошлом крупных детей.

Следует помнить, что глюкозурия остается самым распространенным признаком диабета беременных, но этот диагноз требует подтверждения данными определения уровня глюкозы в авторитетной биохимической лаборатории.

Патофизиология диабета

Беременность является диабетогенным стрессом, который проявляется только к 18—20 нед ее развития. В ранние сроки возможно снижение содержания глюкозы в крови беременной, вероятно, в результате повышенного ее усвоения плодом. При ранее установленном диабете может отмечаться снижение потребности в инсулине. На протяжении всей беременности наблюдается тенденция к повышенной мобилизации белков и жиров материнского организма (особенно натошак) или так называемое «ускоренное голодание». В результате этого быстро развивается кетонурия, когда намеренно или вследствие болезни ограничивают поступление углеводов в организм беременной. Она еще более усугубляется потерей углеводов с мочой при почечной глюкозурии. При диабете эти воздействия носят еще более выраженный характер вследствие того, что уровень инсулина недостаточен для нормального обменного превращения углеводов. Гипергликемический эффект беременности приобретает значимость по мере роста продукции плацентарных гормонов начиная с 20-й нед. Прогестерон, эстрогены и плацентарный лактоген способствуют развитию резистентности к инсулину, которая постепенно достигает максимума примерно к 32—34 нед беременности. У здоровых женщин этот эффект купируется увеличением продукции инсулина; большим диабетом требуется увеличить дозы гормона для инъекций, часто в 2—4 раза, прием оральных препаратов, а ранее назначенную диету заменить введением инсулина, в противном случае гестационный диабет станет очевидным.

Явление «ускоренного голодания» усугубляется отсутствием инсулина и иногда массивной глюкозурией даже на фоне близкого к норме уровня глюкозы в крови. Поэтому не рекомендуется резко ограничивать содержание углеводов в потребляемой пище. Даже в диету женщин с ожирением, страдающих диабетом беременных, углеводы должны входить в количестве 150 г/сут, а калорийность пищи уменьшаться в основном за счет ограничения жиров. При инсулинзависимом диабете во время беременности часто требуется повысить содержание углеводов в пище и в случае чрезмерной прибавки массы тела снизить калорийность путем уменьшения содержания жиров.

Принципы ведения беременных с диабетом

При наличии установленного инсулинзависимого диабета женщинам рекомендуется в период зачатия и в первые 8 нед беременности осуществлять действенную компенсацию заболевания. Считается, что она способствует снижению частоты тяжелых врожденных пороков развития, более распространенных у детей больных матерей. Имеются данные, что на стадии органогенеза (6—8 нед беременности) частота аномалий при недостаточной компенсации повышается. На протяжении всей беременности принимаются меры к сохранению содержания глюкозы в крови на уровне, близком к норме. Часто это включает в себя изменение инсулинового режима до двух инъекций в день, применение разных типов инсулина и перемену диеты. В принципе беременные с диабетом должны обращаться к врачу каждые 3 нед до 28 нед беременности, а затем каждую неделю или две — по показаниям до планового поступления в стационар. Обычно это происходит в 34—36 нед, если беременность протекает без таких осложнений, как поздний токсикоз.

Уровень глюкозы в крови, к которому следует стремиться, составляет 3—7 ммоль/л до еды при отсутствии кетонурии или выраженной глюкозурии. Хотя тяжелая гипогликемия не является вредной для плода, совершенно очевидно, что ее следует избегать. Напротив, кетоз или кетоацидоз с дегидратацией ставит под угрозу функцию плаценты, в связи с чем его развитие должно быть предотвращено путем раннего лечения интеркуррентных заболеваний, в частности гастроэнтерита, или скорректировано эффективной внутривенной гидратационной терапией и внутримышечным введением инсулина. Анализ мочи на глюкозу у беременных может давать неправильную картину из-за почечной глюкозурии. Однако в некоторых случаях это помогает женщинам самостоятельно осуществлять эффективную корреляцию течения диабета, результатом чего являются отсутствие сахара в моче либо только следы глюкозы. Всем беременным необходимо часто определять содержание глюкозы в крови, что проводится в рабочем порядке при посещении консультации. В последние годы появился еще один полезный метод

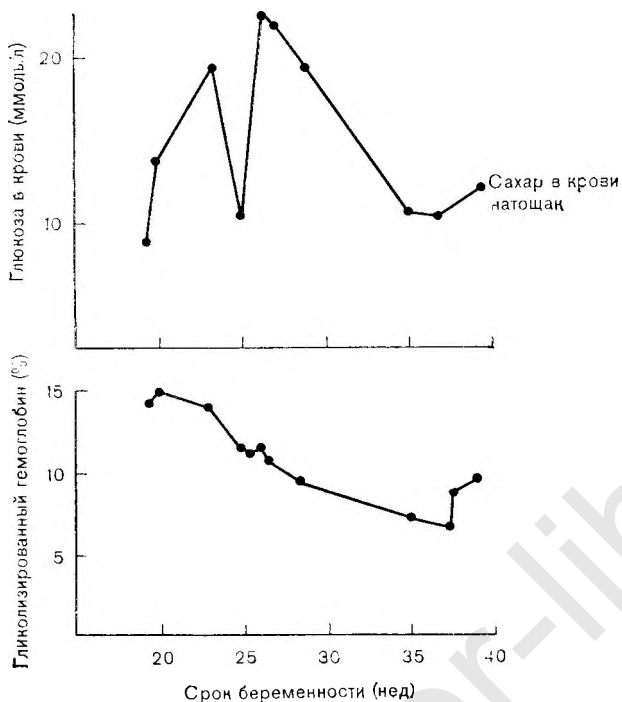


Рис. 30. Сравнение уровня глюкозы и гликолизированного гемоглобина в крови натощак во время беременности.

Содержание гликолизированного гемоглобина постепенно снижается примерно с 15% в начале беременности до 8%. Уровень глюкозы колеблется в широких пределах.

мониторинга за общим содержанием глюкозы — определение гликолизированного гемоглобина (HbA_{1c}), имеющего глюкозный компонент и являющегося обычно 4—8% общего гемоглобина. Количество HbA_{1c} пропорционально среднему уровню глюкозы в крови за некоторый период времени, а при неэффективной компенсации диабета оно доходит до 15—20%. Будучи в большой степени связанным с продолжительностью жизни эритроцита, уровень HbA_{1c} изменяется медленно (рис. 30, 31). Цель определения HbA_{1c} — поддерживать его уровень в пределах нормы на протяжении всей беременности или, если он повышен, снизить до нормы путем корригирующей терапии диабета.

Лечение неинсулинзависимого диабета и диабета беременных в первую очередь проводится назначением диеты. Она предусматривает потребление минимум 150 г углеводов, а ее калорийность приводится в соответствие с массой тела беременной. Диабет беременных нередко диагностируется только к 32—34 нед беременности; к этому времени лечение диабета едва ли приносит какую-либо значимую пользу. Поэтому важно

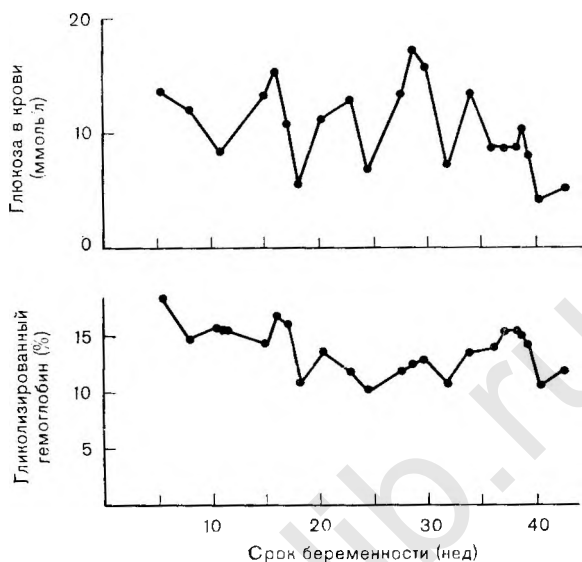


Рис. 31. Пример недостаточной коррекции уровня глюкозы во время беременности.

На верхнем графике — содержание глюкозы в крови, колеблющееся в широких пределах. На нижнем графике — уровень гликолизированного гемоглобина, не достигающего нормы (6—9%).

выявить и лечить гестационный диабет как можно раньше. Оральные гипогликемические препараты не являются тератогенными, но они показаны в редких случаях. Их прием прекращают после 34 нед беременности во избежание риска развития выраженной гипогликемии у новорожденного в результате перехода препаратов через плаценту. При отсутствии эффективной компенсации в любой момент может потребоваться назначение инсулина. Чтобы свести до минимума образование антител, обычно применяют один из очищенных инсулиновых препаратов.

Во время родовозбуждения и влагалищного родоразрешения в некоторых лечебных учреждениях компенсацию диабета осуществляют внутривенным введением инсулина и глюкозы. В нашей практике дозу инсулина мы обычно снижаем на 10% во время легкого завтрака перед амниотомией. Внутривенно раствор глюкозы назначается так, как это производится при введении синтоцинона. Дополнительно роженица перорально получает жидкость, содержащую углеводы, по крайней мере в начале родов. При затяжных родах дополнительно применяется инсулин короткого действия в соответствии с уровнем глюкозы в крови, который определяется каждые два часа. Очень важно на всем протяжении родов поддерживать положительный водный баланс. Контроль за уровнем глюкозы во время родов

обычно аналогичен таковому, приводимому до начала родовой деятельности, при той же дозе инсулина. Плановое кесарево сечение обычно производится утром до приема инсулина и пищи. В экстренном случае может потребоваться дополнительное внутривенное введение глюкозы для избежания гипогликемии.

После рождения последа потребность организма в инсулине быстро снижается и гестационный диабет претерпевает обратное развитие. На практике инсулин назначают в соответствии с результатами исследования в течение 48 ч, после чего можно вернуться к дозировке инсулина, применявшейся до беременности, с проведением контроля в течение нескольких следующих дней. Если гестационный диабет проходит сразу после родов, тест толерантности к глюкозе следует повторить через 6 нед.

Исход беременности при диабете

В 1946 г. перинатальная смертность среди потомства женщин с диабетом в Великобритании составляла 40%. В специализированных клиниках к 1955 г. она снизилась до 15%. В Королевском женском госпитале перинатальная смертность при диабете в 1968—1970 гг. составила 10—12%, в 1979—1981 гг. снизилась до 2%. Перинатальная смертность выше у женщин с инсулинзависимым диабетом на фоне таких диабетических микрососудистых осложнений, как ретинопатия и нейропатия, и особенно на фоне протеинурии вследствие диабетической нефропатии. Однако даже при наличии выраженной протеинурии в начале беременности перинатальная смертность не должна превышать 10—15%. Большую опасность представляет риск быстрого ухудшения почечной патологии у матери под действием стресса беременности, особенно при наличии позднего токсикоза и гипертензии. Эта ситуация может послужить показанием к прерыванию беременности.

Снижение перинатальной смертности, отмеченное во всех крупных центрах, явилось результатом усовершенствования акушерского и перинатального ухода, а также действенной компенсации диабета. Тремя важнейшими достижениями последнего десятилетия явились определение сроков беременности с помощью ультразвука, амниоцентез и динамическое наблюдение за состоянием фетоплацентарной системы.

Заболеваемость новорожденных вследствие гипогликемии и недоношенности остается серьезной проблемой у детей, рожденных женщинами как с инсулинзависимым, так и с гестационным диабетом, которую еще более осложняет макросомия плода. Возможно, здесь играют важную роль и другие виды метаболического «топлива» в организме матери — аминокислоты, жирные кислоты и кетоны. В конечном счете контроль за течением диабета может включить в себя и динамическое определение этих веществ наряду с глюкозой. Осложнения у новорожденных обычно не носят тяжелого характера и специализи-

рованной помощи, по крайней мере в первые 48 ч, им не требуется. Кормление грудью разрешается и поощряется, за исключением тех случаев, когда мать принимает оральные гипогликемические препараты.

Заболевания почек во время беременности

Заболевания почек и беременность — плохие товарищи. Патология почек может повлиять на исход беременности как для матери, так и для плода, а беременность ухудшает ее течение.

Физиологические изменения в почках при неосложненной беременности и обусловленная беременностью почечная патология

Скорость клубочковой фильтрации и почечный кровоток во время беременности увеличиваются на 25—50% (рис. 32). Существенно повышается и клиренс мочевой кислоты. Это ведет к значительному снижению содержания мочевины, креатинина и мочевой кислоты в сыворотке крови, что следует учитывать при интерпретации этих данных у беременных с подозрением на поражение почек. На его течение и оценку может повлиять и другое изменение, вызываемое беременностью, а именно физиологическое расширение лоханочно-чашечной системы почек. Значительное увеличение мертвого пространства и его бо́льшая вырженность справа могут оказать влияние на развитие некоторых форм почечной патологии.

Во время беременности почка особенно подвержена некоторым формам заболеваний. Их можно разделить на два класса:

а) острые заболевания почек, развивающиеся впервые во время беременности у ранее здоровой женщины, и б) хронические заболевания, впервые диагностированные и (или) прогрессирующие во время беременности.

Острые заболевания почек у ранее здоровых женщин

1) **Острый пиелонефрит** — самое распространенное заболевание почек в данной группе. У небеременных женщин при отсутствии рентгенологически установленного изменения пиелонефрит встречается крайне редко, но как осложнение беременности отмечается примерно у 40% женщин с бактериурией (см. главу 12).

2) **Острая почечная недостаточность** может развиваться во время беременности. В настоящее время она встречается чаще всего в поздние сроки беременности как результат следующих патологических состояний:

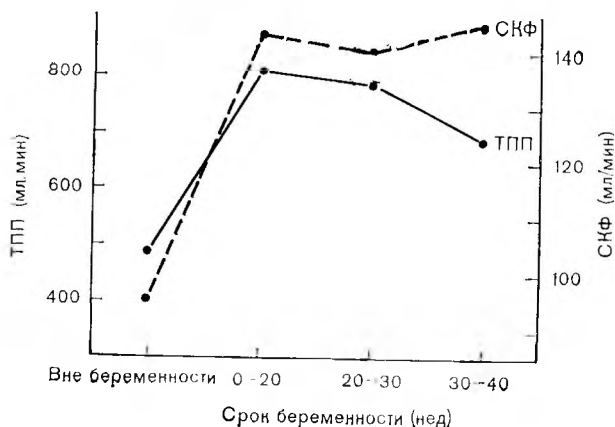


Рис. 32. Средняя величина изменений скорости клубочковой фильтрации и тока плазмы в почке. (Из табл. 1 к статье: Davison J. M., Dunlop W. Renal hemodynamics and tubular function in normal human pregnancy. *Kidney International*, 1980, 18, 152—161.)

ТПП — ток плазмы в почке; СКФ — скорость клубочковой фильтрации.

а) Острого некроза канальцев, как осложнения после кровоизлияния или инфекции.

б) Острого некроза коры почек, чаще всего обусловленного скрытым кровоизлиянием и тромботической микроангиопатией, обычно развивающимися в раннем послеродовом периоде.

в) Двустороннего нарушения проходимости мочеточников, которое у беременных бывает полным чаще, чем вне беременности, из-за расширения и гипотонуса лоханочно-чашечной системы.

г) Тяжелого двустороннего острого пиелонефрита.

д) Других редких причин, например, быстро прогрессирующего гломерулонефрита.

Методы исследования при острой почечной недостаточности

Большинство исследований при острой почечной недостаточности у беременных имеют целью установление ее причины.

а) Первостепенное значение имеет анализ мочи. Он представляет практическую диагностическую ценность при остром пиелонефрите, при котором в моче определяется выраженная пиурия, высокое содержание микроорганизмов и, что важнее всего, выброс лейкоцитов. При остром быстро прогрессирующем гломерулонефрите в моче содержится большое количество эритроцитов ($>10^6$ /мл), обладающих характерными морфологическими признаками (см. ниже), что сопровождается обычно многочисленными выбросами эритроцитов. При остром некрозе коры почек в моче повышено содержание эритроцитов, лейко-

цитов и клеток эпителия почечных канальцев. При их остром некрозе в моче преобладают клетки канальцевого эпителия. При мочекаменной болезни могут наблюдаться крупные глыбки кристаллов (оксалата кальция, мочевой кислоты и цистина), образующихся вследствие высокой концентрации этих веществ в моче.

б) Проводится также гематологическое и другие исследования, цель которых — выявление признаков внутрисосудистого свертывания крови, возможного при тромботической микроангиопатии или остром некрозе коры почек. К ним относятся повышение уровня продуктов деградации фибрина, тромбоцитопения, микроангиопатическая гемолитическая анемия и сниженное содержание факторов V и VII в сыворотке крови.

в) Ультразвуковое исследование почек помогает определить их размеры. Очень важно выбрать правильное положение для получения максимально длинной оси измерения. С помощью ультразвука можно также выявить гидронефроз, однако этот метод не дает точной информации о его причине (как, например, камень в мочеточнике).

г) Одноплечная пиелограмма, снимаемая через 20 мин после в/в введения контрастного вещества, дает чрезвычайно ценную информацию о структуре и дифференциальной функции почки, например, при наличии нефункционирующей почки.

д) Может потребоваться радиологическое исследование и биопсия почки. Последняя показана в тех случаях, когда в осадке мочи имеются изменения, указывающие на острое быстро прогрессирующее поражение клубочков почек, или при подозрении на тромботическую микроангиопатию, возникающем на основании клинических данных и признаков внутрисосудистого свертывания. Биопсия также применяется с целью дифференциации острого некроза канальцев от острого некроза коры почек или для диагностики каких-либо необычных причин острой почечной недостаточности.

е) Может потребоваться и биохимическое исследование для дифференциации преренальной уремии от установленного острого некроза канальцев, особенно в ранние стадии олигурической почечной недостаточности. Преренальная уремия характеризуется низкой концентрацией натрия в моче, ее высокой осмоляльностью и высоким соотношением между уровнем мочевины и креатинина в моче и плазме.

Лабораторный контроль за ведением больных с острой почечной недостаточностью

После установления диагноза острой почечной недостаточности ведение беременных должно тщательно контролироваться путем определения диуреза, а также содержания мочевины, креатинина и электролитов в сыворотке крови и моче для сохранения водно-электролитного равновесия. Исследование должно

проводиться быстро, чтобы предотвратить потенциально фатальные осложнения в результате перегрузки жидкостью, а также развитие гиперкалиемии или гипонатриемии. После наступления диуретической фазы, при которой большая потеря жидкости и электролитов с мочой требуют быстрого замещения, ежедневное исследование продолжается еще некоторое время.

Хронические заболевания почек и беременность

Гломерулонефрит — одно из распространенных заболеваний почек, которое встречается в 1—2% случаев в популяции. В связи с этим и во время беременности это самая частая патология почек. Чаще всего гломерулонефрит выявляется во время беременности в результате тщательного обследования женщин с гипертензией и протеинурией, многим из которых без этого обследования можно было бы поставить диагноз позднего токсикоза. В основе протеинурии и гипертензии, впервые выявленных во время беременности, у 20—60% женщин лежит заболевание почек, о чем свидетельствуют морфологические признаки гломерулонефрита в тканях почек, полученных путем биопсии.

Простейшим способом диагностики гломерулонефрита беременных является тщательный анализ осадка мочи. Как указывают предварительные данные, беременные с хроническим гломерулонефритом образуют особую группу с высоким содержанием в моче эритроцитов клубочкового происхождения (в отличие от эритроцитов, происходящих из нижних отделов мочевой системы, и обусловленных наличием камней, инфекцией, папилломой и другими не клубочковыми поражениями), которое определяется по характерным морфологическим признакам с помощью фазово-контрастной микроскопии (рис. 33). Клубочковые эритроциты характеризуются разнообразием морфологии и причудливостью форм и часто содержат меньше гемоглобина, чем обычные эритроциты.

При подозрении на гломерулонефрит, основанном на наличии протеинурии, гипертензии и характерных находок в осадке мочи, беременным может быть показана биопсия почки. Обязательным показанием являются:

- а) Содержание в осадке мочи более 10^6 /мл эритроцитов и эритроцитарных выбросов, что может означать большую вероятность наличия быстро прогрессирующего гломерулонефрита.
- б) Протеинурия, выраженная так же, как при нефрозе (более 5 г/сутки).
- в) Значительное снижение функции почек (уровень креатинина в сыворотке крови превышает 0,2 ммоль/л).

Иногда легкая форма гломерулонефрита во время беременности обостряется, так что представляется обоснованным взятие биопсии в ранние сроки беременности при любом подозрении на гломерулонефрит.

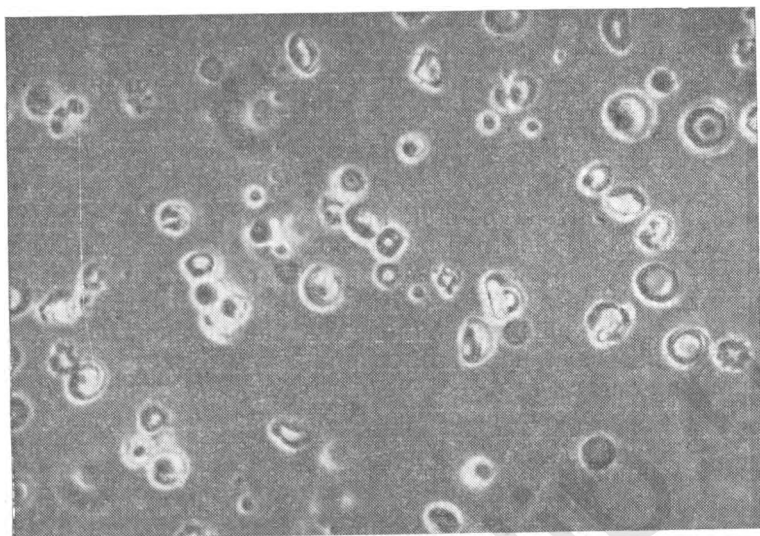


Рис. 33. Клубочковые эритроциты в осадке мочи беременной с гломерулонефритом.

Эритроциты отличаются по размеру, форме и содержанию гемоглобина.

Такие формы, как диффузный мембранозный, диффузный мезангиокапиллярный и очагово-сегментарный пролиферативный гломерулонефрит, сопровождаются высокой частотой осложненной беременности, включая тяжелый поздний токсикоз, задержку развития плода и повышенную перинатальную смертность. В этой группе возможно морфологическое и функциональное ухудшение течения заболевания, поэтому проведение биопсии почки рекомендуется примерно на 20-й нед беременности. Данные биопсии, свидетельствующие о развитии изменений, свойственных быстро прогрессирующему гломерулонефриту или токсикозу, позволяют изменить тактику ведения беременности. Течение гломерулонефрита у беременных следует контролировать частым проведением тестов, направленных на установление функционального состояния почек (см. ниже).

Рефлюксная нефропатия — вторая по распространенности форма патологии почек; частота осложнений беременности при ней высока. Во время беременности у больных с рефлюксной нефропатией вначале развиваются симптомы инфекции мочевой системы или бессимптомная бактериурия. Наличие заболевания почек определяется при последующем рентгенологическом исследовании, которое следует проводить в послеродовом периоде всем женщинам, у которых в процессе беременности была обнаружена инфекция мочевой системы. У больных с поздней стадией рубцевания почек, у которых во время беременности

функция последних может ухудшиться в результате рефлюкса, иногда в начале беременности изменений осадка мочи или ухудшения функции почек не отмечается. Диагноз поэтому ставится в первую очередь на основании данных рентгенологического исследования, хотя и ультразвук также имеет диагностическую ценность. Однако во время беременности у большинства женщин с рубцеванием почек в связи с рефлюксом имеет место инфекция с бактериурией и пиурией. У некоторых больных с рефлюксной нефропатией, у которых обычно имеется поражение клубочков почек, можно обнаружить протеинурию и повышение содержания клубочковых эритроцитов, как при гломерулонефрите. При запущенной рефлюксной нефропатии и сниженной функции почек во время беременности может развиться терминальная стадия почечной недостаточности.

Другие заболевания почек. В литературе имеются противоречивые данные об обратимости влияния беременности на течение большинства форм патологии почек. Исходным фактором, вероятно, является поздний токсикоз на фоне пониженного числа нефронов, что ведет к быстрому развитию почечной недостаточности. Так, при наличии поликистоза почек, который обычно постепенно прогрессирует и после 40 лет, нами отмечалось быстрое ухудшение функции у беременных после 30 лет. Иногда поликистоз диагностируют только после нескольких беременностей. Особому риску во время беременности подвергаются женщины с почечнокаменной болезнью, у которых может развиться непроходимость мочеточника, ведущая к значительному повреждению почек. У них часто отмечается инфекция, а при инфицировании микроорганизмами, расщепляющими мочевины, размер камней может увеличиваться. Поэтому с целью раннего выявления и лечения инфекции рекомендуется часто производить посев мочи.

У больных с «анальгетической» нефропатией, продолжающих принимать анальгетики, во время беременности риск тератогенного действия и возникновения врожденных пороков развития повышается. С помощью некоторых простых тестов выявляется наличие салицилатов в моче, что указывает на злоупотребление лекарствами. Поскольку в настоящее время обычно принимают чистый парацетамол, во время беременности иногда показано определение продуктов распада парацетамола в моче. Больные со склеродермией почек подвергаются особенно высокому риску ухудшения их функции или смерти во время беременности, в связи с чем показано ее прерывание. Если беременность решено сохранить, женщине следует поместить в стационар под тщательный контроль с целью своевременного выявления ухудшения функции почек или гематологических признаков внутрисосудистого свертывания, предвещающих угрожающее течение заболевания, чреватое почечной недостаточностью или смертью.

Оценка функции почек и контроль за ее динамикой у беременных с заболеванием почек

Беременность связана со значительным риском для женщин с патологией почек и снижением их функции. В этой группе очень важен контроль за функцией почек во время беременности, необходимый для выявления любого ухудшения, указывающего обычно на развитие позднего токсикоза. При этом беременность следует немедленно прервать; но даже и в этом случае не всегда удается предотвратить прогрессирование заболевания почек.

Самыми чувствительными функциональными тестами при позднем токсикозе являются определение концентрации мочевой кислоты и мочевины в сыворотке крови. Почечная динамика при нормальной беременности представлена на рис. 34. У беременных с гипертензией, но без протеинурии уровень мочевой кислоты в сыворотке занимает промежуточное положение между его величиной у здоровых беременных и при беременности, осложненной поздним токсикозом (рис. 35). Следует также проводить определение содержания мочевины и креатинина в сыворотке крови в динамике. Из этих двух тестов определение креатинина — менее чувствительный показатель изменений функции почек во время беременности.

Уровень протеинурии повышается по мере развития позднего токсикоза; у 10—15% женщин с хроническим гломерулонефритом она достигает пределов, характерных для нефроза, затем в

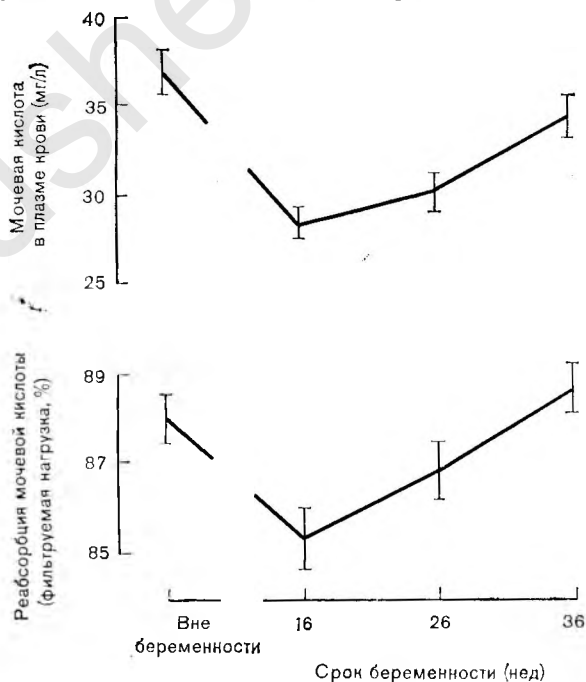


Рис. 34. Изменение концентрации мочевой кислоты в плазме крови и ее пропорциональная реабсорбция во время неосложненной беременности. (Dunlop W., Davison J. M. The effect of normal pregnancy upon the renal handling of uric acid. — Brit. J. Obstet. Gynec., 1977, 84, 13—21.)

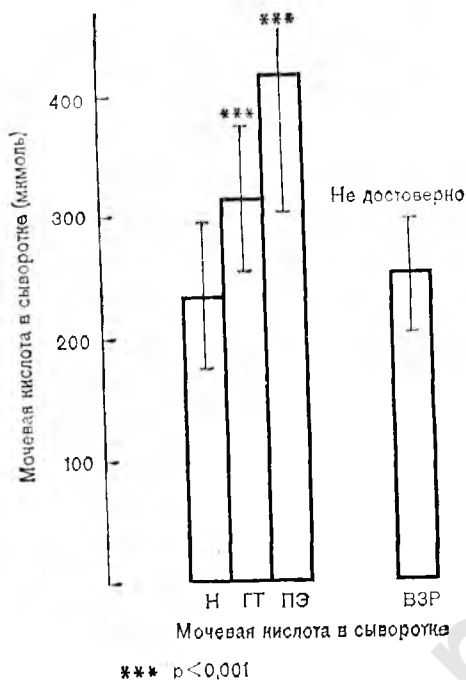


Рис. 35. Уровень мочевой кислоты в сыворотке крови при нормальной беременности (Н), при осложнении ее гипертензией (ГТ), при беременности с гипертензией и протеинурией (ПЭ).

ВЗР — внутриутробная задержка роста плода без гипертензии. (Benfils M., Ugan S., DonSimoni D. B., Colan J. C. in: Contributions to Nephrology, 1980, 25, 132—136.)

послеродовом периоде сходит на нет. Если поражение клубочков во время беременности прогрессирует вплоть до образования полудуний, может иметь место некротическая гематурия или содержание эритроцитов в моче достигает 500 000 и более в 1 мл. Для оценки динамики гломерулонефрита применяется определение содержания клубочковых эритроцитов в динамике с помощью фазово-контрастной микроскопии.

Новорожденный

Бактериурия нередко встречается и у новорожденных (см. главу 10) особенно недоношенных; в этом случае требуется проведение рентгенологического исследования. Примерно у 50% детей с бактериурией обнаруживается пузырно-мочеточниковый рефлюкс. Хотя у 22% из них уже имеются паренхиматозные рубцы, существуют убедительные данные о том, что в детские годы развитие рубцевания продолжается. Рефлюксная нефропатия далее прогрессирует в зрелом возрасте и является важной причиной (18,5%, по данным одного из последних обзоров в Мельбурне) терминальной почечной недостаточности, требующей диализа. Массовое обследование детей на бактериурию позволяет выявить пузырно-мочеточниковый рефлюкс и предотвратить рубцевание противовоспалительным лечением.

Заболевания печени во время беременности

Функция печени во время неосложненной беременности

В нормальных условиях изменения функции и морфологии печени во время беременности если и имеют место, то выражены незначительно. Однако нормальные значения некоторых пара-

метров, служащих показателями функции печени, изменяются. В III триместре может отмечаться некоторое снижение экскреции бромсульфталенина вследствие замедления скорости связывания в печени. Уровень щелочной фосфатазы сыворотки повышается в последние два месяца беременности, что объясняется увеличением содержания термостабильной ее фракции, продуцируемой плацентой, а не снижением функции печени. Наблюдается также уменьшение содержания альбумина в сыворотке крови примерно до восьмого месяца беременности. Общий уровень глобулинов повышается в результате увеличения содержания α - и β -глобулинов; уровень γ -глобулинов незначительно снижается. Возникновение у беременных паукообразных невузов и эритемы ладоней объясняется не нарушением функции печени, а высоким уровнем эстрогенов в крови.

Заболевания печени во время беременности

Заболевания печени во время беременности встречаются нечасто. Самым распространенным заболеванием является вирусный гепатит, но вероятность его развития при беременности не выше, чем у небеременных женщин. Таким образом, частота желтухи у беременных во многом определяется эпидемиологией гепатита в данной популяции.

Существуют заболевания печени, которые — хотя и редко — специфически связаны с беременностью. Их следует отличать от ряда «случайных» причин желтухи или патологических результатов функциональных печеночных проб у беременных. Дифференциальная диагностика желтухи у беременных суммирована в табл. 43.

Заболевания печени, сопровождающие беременность

Вирусный гепатит. Обычными формами вирусного гепатита являются гепатит А, гепатит В и гепатит «ни-А-ни-В». Однако симптомами легкого гепатита вначале могут проявляться и инфекции мононуклеоза, вызванный вирусом Эпштейна — Барр, а иногда и цитомегаловирусные поражения. Клиническая картина вирусного гепатита во время беременности существенно не отличается от обычной. В целом это доброкачественное заболевание с низкой смертностью, за исключением стран, где повышенная заболеваемость и смертность (в результате острого некроза печени), вероятно, связаны с плохим питанием, особенно в III триместре беременности. Гепатит у беременной повышает риск потери плода.

При гепатите А инфекция не передается восходящим путем. При гепатите В трансплацентарное инфицирование встречается крайне редко, но при развитии его в III триместре часто наблюдается перинатальная инфекция; при этом существует высокий риск пожизненного носительства антигена гепатита В (HBs Ag) (см. главу 11).

Таблица 43. Желтуха во время беременности

	Заболевание печени	Частота	Срок беременности	Диагноз	Прогноз	Другие симптомы и признаки
«Обтурационные» ¹ функциональные печеночные пробы	Рецидивирующей холестаза	Различна, зуд — часто	III триместр	Исключение других причин; диагностический курс оральных контрацептивов в послеродовом периоде	Повторяется при последующих беременностях. Благоприятный.	
	Камни желчного пузыря	Встречаются часто; желтуха — редко.	Любой; повышенный риск — в поздние сроки	Желчная колика (может быть слабой). Холестистограмма при ослаблении желтухи	Возможны рецидивы. Благоприятный	Зуд может быть выраженным Боли разной силы Темная моча Обесцвеченный кал Рвота не резко выражена
	Прием гепатотоксических препаратов	Редко	Любой	В анамнезе прием соответствующего лекарства, например, хлорпромазина Эозинофилия	Обратимо после отмены препарата Рецидив при возобновлении приема	

	Острая жировая дистрофия печени	Редко	Конец III триместра	Стремительное угрожающее течение; умеренное повышение АСТ; высокий уровень ЩФ Почечная недостаточность Коагулопатия	Плохой: смертность 90%	Рвота, головная боль, спутанное сознание и др.
«Гепатические» ² функциональные печеночные пробы	Вирусный гепатит	Весьма часто	Любой	Типичные данные функциональных проб Серологическое исследование для установления причины (IgM ВГА, пАГВ и пр.)	Благоприятный Острый некроз печени развивается редко	Преобладают тошнота и рвота Печень болезненна Зуд вначале не выражен
	Галотановый «гепатит»	Редко	Любой	Развивается после многократного приема галотановых анестетиков	Может быть тяжелым	

¹ Умеренное и выраженное повышение содержания щелочной фосфатазы (ЩФ). Небольшое и умеренное повышение содержания трансаминаз (например, АСТ).

² Выраженное повышение АСТ и др. Повышение ЩФ небольшое или отсутствует.

Диагноз вирусного гепатита ставят на основании обнаружения высокого уровня трансаминаз печени, различной степени гипербилирубинемии и незначительного повышения уровня щелочной фосфатазы сыворотки над той величиной, которую можно было бы объяснить продукцией плацентой.

Подозрение на вирус гепатита А (ВГА) может быть основано на клинических и эпидемиологических данных; диагноз подтверждается выявлением в сыворотке крови анти-ВГА-специфического иммуноглобулина М в острую стадию болезни. Он определяется только в течение 4—6 нед после начала желтухи, так что его наличие является убедительным доказательством текущей инфекции. ВГА выявляется в кале, обычно только до начала желтухи, поэтому к моменту установления диагноза вирусного гепатита это бывает возможно лишь в редких случаях. Подозрение на вирус гепатита В (ВГВ) основывается на наличии возможного источника заражения, например, внутривенной терапии, близкого контакта с лицом, недавно перенесшим гепатит В, или посетителем этого вируса, профессиональной вредности и т. п. Диагноз подтверждает выявление поверхностного антигена гепатита В (НВs Ag). Если сыворотку крови беременной перед этим не исследовали на НВs Ag, не исключено, что в данном случае у носителя НВs Ag имеет место гепатит другого типа (например, «ни-А-ни-В»). Эту вероятность можно исключить, если в период выздоровления НВs Ag исчезает из сыворотки или если имеется ранее взятая на исследования сыворотка, в которой данный антиген не содержится. В настоящее время диагноз гепатита «ни-А-ни-В» ставят методом исключения, так как нам неизвестны специфические маркеры этих вирусов.

Желчнокаменная болезнь. Беременность способствует усиленному камнеобразованию в желчном пузыре в результате: а) повышения уровня холестерина в сыворотке крови и сопряженного с ним повышения экскреции желчи, б) гипотонуса мускулатуры желчного пузыря, приводящего к стазу желчи и повышению вероятности осаждения холестерина в процессе абсорбирования жидкости и солей через стенку желчного пузыря.

Хотя камни встречаются часто, особенно у многорожавших женщин, обычно они клинически не проявляются. Иногда камень проходит в общий желчный проток и вызывает развитие желтухи. Желчная колика при этом может отсутствовать или быть незначительной, вероятно, вследствие мышечной атонии. Однако клиническая картина и функциональные пробы указывают на обтурационную желтуху.

Гепатотоксические препараты. У больных с картиной обтурационной желтухи следует собрать подробный анамнез с обращением внимания на прием лекарств. При рвоте беременным иногда назначают хлорпромазин и примерно у 1% принимающих его женщин развивается реакция гиперчувствительности, ведущая к холестазу. Подобное же осложнение возникает и при приеме ряда других препаратов, включая некоторые другие

феноптиазины, эритромицин-эстолат, парааминосалициловую кислоту, хлорпропамид, тиоурацил и нитрофурантонн. Эозинофилия в крови свидетельствует о том, что причиной обтурационной желтухи является реакция гиперчувствительности. В принципе поражение печени обратимо после отмены препарата и желтуха прекращается через 3—6 нед, но иногда она держится более длительно, особенно во время беременности. Желтуха вследствие многократного воздействия галотаном встречается редко, но может носить серьезный характер. Даже легкая желтуха с повышением температуры после приема общего анестетика дает основание подозревать галотановую токсичность.

Хронические заболевания печени. При наличии таких хронических заболеваний печени, как цирроз или хронический активный гепатит, вероятность зачатия относительно невелика. Однако если все же наступает беременность, она имеет вполне вероятный шанс успешного завершения, без риска ухудшения функции печени при условии наличия специализированной медицинской и акушерской помощи. Женщинам, принимающим цитотоксические препараты (азотиаприн) по поводу хронического гепатита, следует избегать беременности в связи с риском тератогенного воздействия на плод.

Заболевания печени, свойственные беременности

Острая жировая дистрофия печени беременных. Это редкое заболевание впервые описано в 1940 г. Оно представляет собой острое состояние часто со стремительным течением и с высоким уровнем материнской и перинатальной смертности (приблизительно 90%). Дистрофия обычно развивается в последние 6—8 нед беременности. Клинически она проявляется острой недостаточностью печени (а часто также и почек) с рвотой, болями в эпигастральной области, прогрессирующей желтухой, сильными головными болями, спутанным сознанием и судорогами (вследствие энцефалопатии), а также олигурией или анурией. Может развиваться диссеминированное внутрисосудистое свертывание с самопроизвольным появлением кровоподтеков на коже, кровавой рвоты и кровоточивостью слизистых оболочек, включая некупируемое маточное кровотечение. Ребенок часто рождается мертвым, заболевание после родов продолжает прогрессировать и мать нередко умирает через несколько дней.

Билирубинемия и ахолический стул указывают на обтурационную желтуху, в то время как при функциональных пробах обычно выявляют лишь незначительное повышение содержания ферментов печени на фоне умеренного повышения уровня щелочной фосфатазы сыворотки крови. Самой яркой гистопатологической чертой является наличие многочисленных мелких, наполненных жиром вакуолей в цитоплазме гепатоцитов, расположенных в центре долей печени, что придает им сходство с пеной. Эти изменения соответствуют пищевому или токсическо-

му повреждению печени. Некроз или воспаление клеток печени — если и имеется — не выражены, что отличает это состояние от острого некроза печени.

В большинстве случаев никаких этиологических или predisposing факторов выявить не удается. Однако предполагают, что заболевание связано с белковым истощением организма в результате серьезной недостаточности питания или сниженного синтеза белка в печени. В шестидесятые годы было описано несколько случаев острой жировой дистрофии печени у беременных, получавших внутривенные инъекции часто больших доз тетрациклина по поводу острого пиелонефрита. Как известно, тетрациклин снижает клеточный синтез белка у млекопитающих, а также у бактерий, что особенно заметно в печени; повышенная потребность в синтезе белка во время беременности, вероятно, и объясняет повышенную чувствительность к воздействию тетрациклина. В связи с этим, а также учитывая отрицательное влияние антибиотика на состояние зубов и костного скелета ребенка, тетрациклин беременным не назначают. Недавно появилось сообщение о случае острой жировой дистрофии печени у беременной в связи со случайным применением малых доз тетрациклина, по-видимому, для лечения акне. До гибели больной о приеме тетрациклина не было известно. В дальнейшем с помощью спектрофотометрии и жидкостной хроматографии было показано, что желтое флюоресцентное свечение в срезах костной ткани, полученной при вскрытии, является результатом действия тетрациклина. Повышение во время беременности темпов метаболизма в костях может привести к высвобождению тетрациклина, ранее накопленного в костной ткани; в кровь он может попасть в количестве, достаточном для вызывания токсического поражения печени, даже при прекращении приема препарата. Это объясняет механизм жировой дистрофии печени в некоторых случаях, так что такую вероятность нужно всегда иметь в виду. Однако в большинстве случаев болезнь носит идиопатический характер.

Рецидивирующий внутрипеченочный холестаз. Это состояние развивается в III триместре беременности. Вероятно, оно связано с парадоксальной или усиленной реакцией организма гиперчувствительной женщины на стероидные гормоны, продуцируемые во время беременности. Тот факт, что это нарушение в одних странах встречается чаще, чем в других, указывает на генетический характер подобной чувствительности. Похожая картина наблюдается в редких случаях желтухи после приема оральных контрацептивов. Холестаз беременных повторяется при последующих беременностях, но обычно носит доброкачественный характер. Часто единственным его клиническим проявлением является зуд. Он, однако, может стать мучительным, и для его облегчения может потребоваться введение холестирамина. При развитии желтухи она обычно слабо выражена и исчезает после родов. В связи с холестатической желтухой беременных

отмечено, однако, повышение перинатальной смертности, частоты невынашивания и заболеваемости матери (обычно в результате послеродового кровотечения). Функциональные пробы свидетельствуют о повышении уровня связанного билирубина и щелочной фосфатазы, в то время как повышение содержания трансаминаз либо отсутствует, либо незначительно. При первой беременности диагностика бывает трудной; следует исключить прием гепатотоксических препаратов и наличие желчных камней в общем желчном протоке. Женщинам, страдавшим во время беременности внутрипеченочным холестазом, не следует назначать оральные контрацептивы, хотя в случае неподтвержденного диагноза возможно назначение малых доз чистых гестагенов сроком на один месяц в качестве диагностической пробы.

Поздний токсикоз, включая эклампсию. У беременных с поздним токсикозом нередко встречается небольшое повышение уровня трансаминазы и щелочной фосфатазы печени, желтуха наблюдается редко — лишь в самых тяжелых случаях. Она, по-видимому, является следствием гемолиза или некроза печени, прогноз при ней крайне неблагоприятен (см. главу 16).

Чрезмерная рвота беременных. У беременных с частой рвотой часто наблюдается жировая инфильтрация печени, особенно на фоне истощения. Печень бывает увеличена, уровень трансаминаз сыворотки крови может быть повышен, но желтуха развивается редко.

Список литературы

Диабет во время беременности

Ciba Foundation Symposium. Pregnancy, Metabolism, Diabetes and the Fetus. Excerpta Medica 63, Amsterdam, 1979.

Freinkel N. Pregnancy and Progeny. Diabetes, 1980, 29, 1023—1035.

Hall R. et al. (Ed.) Fundamentals of Clinical Endocrinology, 3d ed., pp. 370—375. Pitman, London, 1980.

Jeffery P. et al. Pregnancy in Diabetic Women. — Med. J. Aust., 1977, ii, 41—45.

Oakley W. G. et al. (Eds) Diabetes and its Management. 3rd ed., pp. 174—186. Blackwell Scientific Publishers, London, 1978.

Sutherland H., Stowers J. (Eds) Carbohydrate Metabolism in Pregnancy and the Newborn. Springer, Berlin, 1978.

Гипертензия во время беременности

Eisenbach G. M., Brod J. (Eds) Kidney and Pregnancy. Contributions to Nephrology. Karger, Basel, 1981.

Kidney International, 1980, vol. 18, N 2.

Lindheimer M. D., Katz A., Zuspan E. (Eds) Hypertension in Pregnancy. John Wiley and Sons, New York, 1976.

Заболевания печени во время беременности

Miller J. P. Diseases of the liver and alimentary tract. — Clin. Obstet. Gynaec., 1977, 4, 297—317.

Sherlock S. The liver in pregnancy. In: eds. Scientific Foundations of Obstetrics and Gynaecology, 2nd edition, pp. 598—603. Ed. EE Philipp, J. Barnes and M. Newton. William Heinemann Medical Books Ltd., London, 1977.

Трансплацентарные врожденные инфекции

Г. Л. ГИЛБЕРТ (G. L. GILBERT)

Введение

Плацента и плодные оболочки являются действенным барьером, который в принципе предохраняет развивающийся плод от инфекции. Существует, однако, ряд патогенных организмов, которые в определенных условиях способны проникать через этот барьер и наносить вред плоду. Иногда тяжелая общая инфекция, развившаяся в организме матери, приводит к выкидышу, гибели плода или преждевременным родам — неспецифическим последствиям некоторых заболеваний матери, независимо от этиологического фактора, лежащего в их основе. Существует ряд специфических микроорганизмов, которые обычно находятся только в половой системе, причем их носительство бессимптомно. Однако они могут вызвать восходящую внутриутробную инфекцию плода до рождения или инфицировать его во время родов. Их действие колеблется в широких пределах — от бессимптомного местного инфицирования до угрожающе-стремительного сепсиса (см. главы 10 и 11). Наконец, некоторые специфические патогены вызывают генерализованное инфицирование организма матери (обычно с легким или бессимптомным течением), в которое могут быть вовлечены также плацента и плод. К возможным последствиям воздействия на плод относятся врожденные пороки развития и хроническая или подострая инфекция в зависимости от вида возбудителя и срока беременности в момент инфицирования. Иногда некоторые возбудители способны инфицировать плод трансплацентарным или восходящим путем.

Краснуха

Роль вируса краснухи как причины врожденных пороков развития была впервые признана в 1941 г. австралийским офтальмологом Norman Gregg. Он описал синдром катаракты, глухоты и врожденного порока сердца у детей, матери которых перебо-

лели краснухой во время беременности в Сиднейскую эпидемию 1940 г. Вирус был впервые выделен в культуре ткани в 1962 г. К 1969 г. появилась действенная живая ослабленная вакцина. Эпидемии краснухи в Европе и Северной Америке в начале шестидесятых годов привели к появлению большого числа пораженных ею детей. С помощью проспективных исследований с индивидуальным контролем, проводившихся во время эпидемий, была получена большая часть имеющейся в настоящий момент информации о степени риска и возможных проявлениях внутриутробного заражения вирусом краснухи.

Эпидемиология

Краснуха обычно поражает детей и молодых людей во время небольших по масштабам эпидемий, повторяющихся каждые несколько лет обычно в весеннее время. Крупные эпидемии отмечаются реже и связаны с очевидным повышением передаваемости и, возможно, вирулентности вируса. Краснуха не относится к очень заразным болезням и до недавнего времени в большинстве развитых стран 15—20% женщин достигало детородного возраста, не имея (по данным серологического исследования) следов ранее перенесенного заболевания. С введением иммунизации против краснухи эта цифра снизилась до 5%. Вирус краснухи выделяется с содержимым глотки в течение нескольких дней до и после появления сыпи. Для распространения вируса нужен тесный контакт, но поскольку заболевание часто протекает бессимптомно, о контакте может быть неизвестно. Заболевшие краснухой взрослые часто заражаются ею от детей. Серонегативные женщины, контактирующие с большим количеством детей, например, воспитательницы детских садов и учителя начальной школы, подвергаются повышенному риску заражения во время эпидемии; им рекомендуется сделать соответствующие прививки прежде, чем планировать беременность.

Иммунизация

В разных странах разрешены к применению несколько различных вакцин из живого ослабленного вируса краснухи. Они несколько различаются по степени ослабленности, иммуногенности и частоте побочных действий. Конверсия сыворотки после прививки составляет около 95% и любые побочные действия минимальны; отмечаются временное повышение температуры, лимфаденопатия и сыпь, относительно часто наблюдается артралгия, особенно у взрослых женщин. Степень защиты, которую дает прививка, в целом ниже, чем при естественном заражении, а уровень антител в отсутствие подкрепления естественным контактом с вирусом с годами снижается. Серологическое исследование указывает на повторное заражение у 50—80% лиц, прошедших иммунизацию, при наличии тесного контакта с

вирусом краснухи. Это по крайней мере в 10 раз превышает частоту вероятности повторного заражения после естественного заражения. Повторное заражение почти всегда протекает бессимптомно; наличие вируса в крови при этом крайне редко.

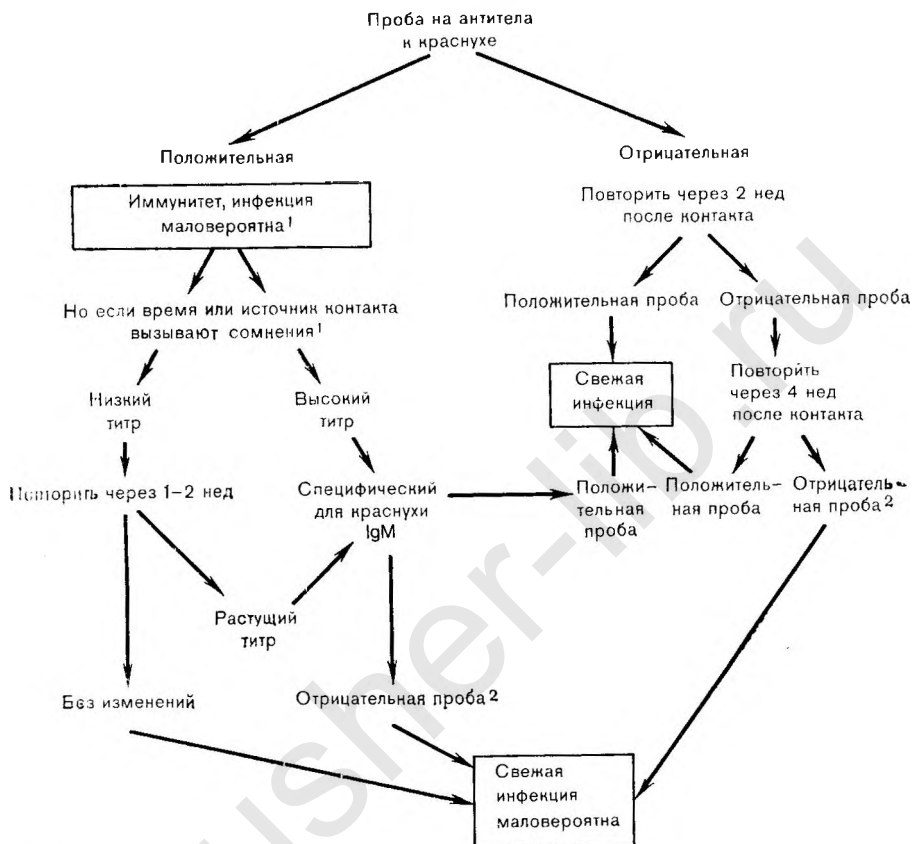
Существуют два подхода к проблеме иммунизации против краснухи. В Великобритании и Австралии, например, прививки делают девочкам-подросткам перед окончанием школы. Многие к этому времени уже имеют иммунитет к краснухе, переболев ею в детстве, у остальных прививка предположительно приводит к достаточному иммунитету, который продолжается в течение детородного возраста. Однако эпидемии этим предотвратить не удается и серонегативные беременные женщины могут заразиться краснухой с возможным поражением плода. В США используется другой подход: прививки от краснухи делать детям обоего пола в возрасте 12—15 мес с целью устранения возможности развития эпидемий и риска заражения во время беременности. Этот подход таит в себе опасность снижения иммунитета и возможность повторного заражения в репродуктивном возрасте. Обе программы помогают эффективно снизить риск развития врожденной краснухи при условии широкого их выполнения. Однако при низкой частоте заболевания выполнение любой из двух программ иммунизации требует постоянных усилий. Оптимальные результаты можно было бы получить сочетанием различных подходов. Дальнейшее снижение частоты врожденной краснухи поможет обеспечить обязательное массовое обследование беременных на антитела к краснухе, а также иммунизация серонегативных женщин в послеродовом периоде, поскольку часто источником инфицирования беременной является ее собственный ребенок.

Течение и диагностика краснухи во время беременности

Подозрение на краснуху, особенно во время эпидемии, возникает при появлении типичной сыпи, конъюнктивита и фарингита, а также увеличения заушных и подзатылочных лимфатических узлов. У взрослых женщин часто наблюдается артралгия мелких суставов кистей рук. Сыпь, неотличимую от краснушной, могут вызвать ряд других вирусов (например, энтеровирусы) и неинфекционные состояния (например, лекарственная аллергия). Поэтому одних клинических симптомов для постановки диагноза недостаточно. По той же причине наличие краснухи в анамнезе не свидетельствует о наличии иммунитета. Для доказательства заражения краснухой требуется выделение вируса или соответствующее серологическое исследование (схема обследования представлена на рис. 36).

При интерпретации результатов серологического исследования следует учитывать следующие факторы.

А. Беременная приходит на прием к врачу вскоре после контакта
(в течение инкубационного периода менее 14—21 сут)



¹ Объяснения даны в тексте

² Восприимчивость к инфекции сохраняется, после родов показана иммунизация

Рис. 36. Схема обследования беременной при подозрении на краснуху или после контакта с больным во время беременности.

а) Инкубационный период (с момента контакта до появления сыпи или антител к сыворотке крови) составляет 14—21 день.

б) Появлению сыпи за несколько дней предшествует выделение вируса из глотки и наличие его в крови. Сыпь держится в течение 2—7 дней и исчезает после образования сывороточных антител. Вирус определяется в мазке из глотки еще около двух недель. Поэтому общий заразный период доходит до 3—4 нед. Это следует иметь в виду при определении даты контакта.

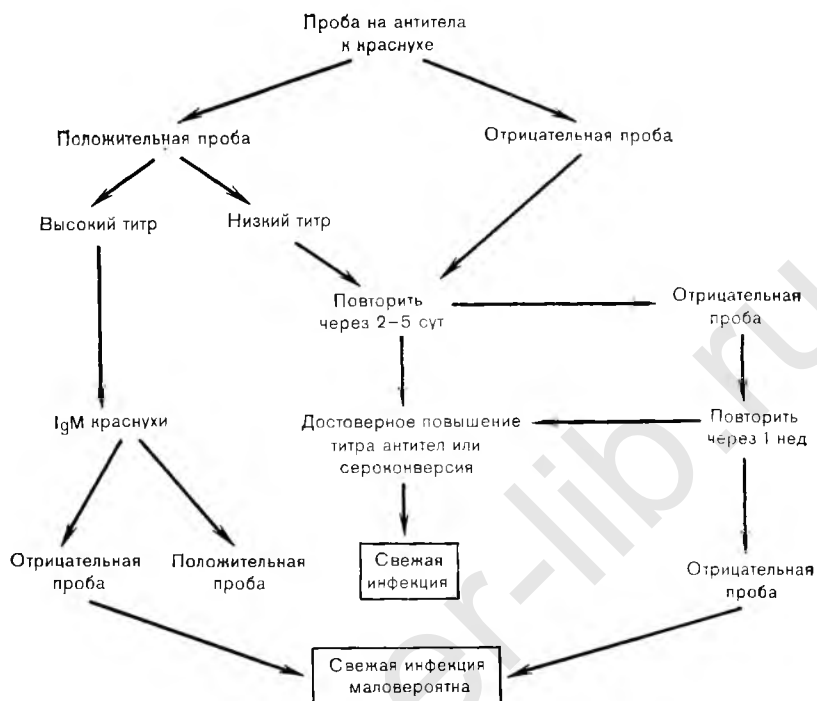


Рис. 36. (Продолжение).

в) При заболевании краснухой ребенка в семье беременной и обнаружении у нее антител к краснухе через неделю после начала болезни следует рассмотреть следующие возможные варианты:

1) у беременной уже имеется иммунитет и она не подвергается риску;

2) женщина недавно перенесла бессимптомную краснуху, явившуюся источником заражения ребенка;

3) как мать, так и ребенок заразились из одного источника (особенно если ребенок еще очень мал).

При уровне антител в сыворотке крови матери, соответствующем недавно перенесенной инфекции, следует провести тест на специфический для краснухи IgM. При низком титре антител через несколько дней следует повторить исследование.

г) Прием гамма-глобулина человека после контакта может изменить клинические проявления болезни и отсрочить появление антител в сыворотке крови. Однако он, по-видимому, не предотвращает вирусемии и не снижает риска заражения плода.

В. Беременная обращается к врачу более чем через 2 нед после контакта

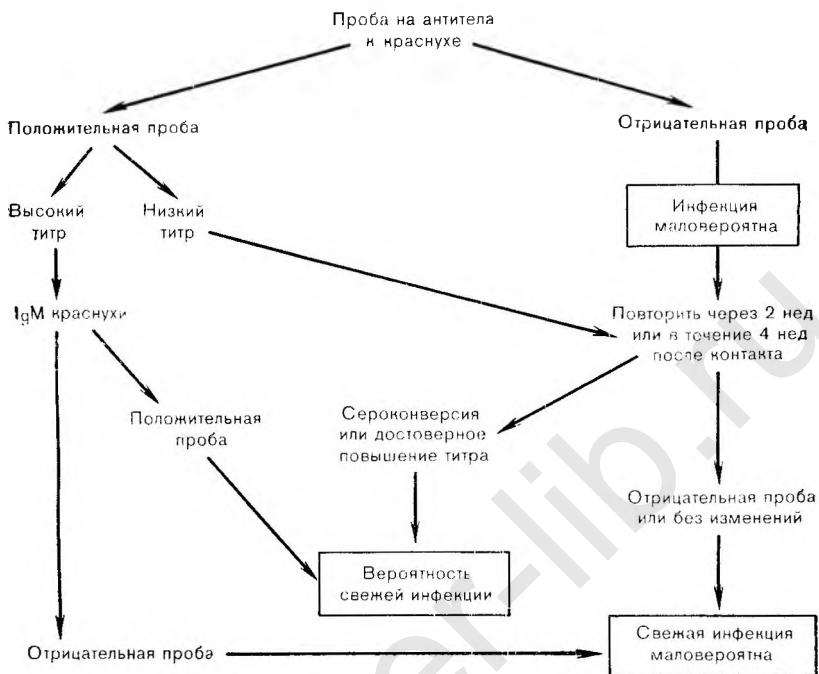


Рис. 36. (Продолжение).

Если антитела имеются в момент контакта, риск заражения плода чрезвычайно низок. Имеются сообщения о повторном инфицировании (определяемом по растущему титру антител), особенно после прививки. Однако заболевание в подобном случае протекает обычно в субклинической форме, вирусемия при этом весьма маловероятна. С другой стороны, имеются данные и о симптомной инфекции с поражением плода, развившюся, несмотря на успешную прививку в прошлом. При значительном повышении титра антител во время беременности следует провести исследование сыворотки на IgM, специфический для краснухи.

Критериями диагноза недавно перенесенной краснухи являются: а) выделение вируса краснухи, обычно из глотки; б) повышение титра антител в 4 и более раз (или значительное повышение уровня антител — в зависимости от применяемой методики) в двух порциях сыворотки крови, взятых с промежутком в 2—14 (и более) дней и исследованных параллельно (титр антител в двух пробах сыворотки крови, изученных в разное время или в разных лабораториях сравнивать не следует); в) наличие специфического для краснухи IgM, который опре-

деляется только в течение 4—6 нед после первичной инфекции. В прошлом при исследовании сыворотки, в которой титр подавления гемагглютинации был не изменен, учитывали более позднее появление комплементсвязывающих антител к краснухе. В настоящее время на смену этому методу повсеместно пришел метод определения специфического для краснухи IgM; г) если диагноз остается под вопросом, особенно если контакт имел место в самые ранние сроки беременности, в 14—20 нед можно провести амниоцентез и попытаться выделить вирус краснухи из амниотической жидкости, что в случае успеха укажет хотя бы на инфицирование плаценты. Однако отрицательные результаты культивирования вовсе не исключают инфицирования плаценты или плода.

Патогенез, патология и клиническая картина

Краснуха у беременных может иметь следующие исходы:

а) отсутствие воздействия на плод; б) инфицирование только плаценты;

в) инфицирование плаценты и плода; действие вируса многообразно — от поражения многих систем до бессимптомного течения;

г) гибель плода; самопроизвольный выкидыш или мертворождение.

Исход краснухи у беременной в большей степени определяется сроком беременности в момент заражения (табл. 44, а). Вирусемия у беременной может привести к инфицированию плаценты, за которым — хотя и не всегда — следует заражение плода. В настоящее время представляется, что инфицирование плода может последовать за инфицированием матери в любые сроки беременности. Инфицирование в I триместре беременности приводит к поражению плода часто, после 16 нед — редко. Частота инфицирования и поражения плода вследствие краснухи у беременных весьма различается, по данным ряда авторов. Она зависит, кроме всего прочего, от критериев диагностики инфекции (включая чувствительность применяемых серологических тестов), а также тщательности и продолжительности последующего наблюдения за детьми. В одной из последних работ приведена очень высокая частота поражения плода вследствие инфекции матери в первые 8 нед беременности по сравнению с ранее публиковавшимися данными (табл. 44, б). Раз начавшись, инфекция плода носит обычно хронический характер и может длиться месяцами после рождения, несмотря на продуцирование антител. Причина такого хронического течения инфекции понятна не полностью. Отчасти возможно, что инфекция развивается до того, как входят в строй эффективные механизмы защиты, включая материнский IgG, который начинает проникать через плаценту в сколько-нибудь значимых количествах лишь после 20 нед беременности. Вирус остается изолированным

Таблица 44 (а). Приблизительная вероятность риска инфицирования плода и клинических аномалий его развития в зависимости от срока беременности в момент заражения матери краснухой, (приводится в сокращенном виде из: [Alford C. «Rubella». In: Remington J. S. Klein J. O. (Eds) Infectious Diseases of the Fetus and Newborn Infant, 1976]).

Срок беременности (нед)	Инфекция (выделение вируса или серологическое свидетельство)	Клинические пороки ¹ (до 4-летнего возраста)	
		Количество зараженных детей (%)	Количество детей, подверженных действию инфекции (%)
Менее 8	Плодная 50% (плаценты 85%) ²	85	40—50
9—12	Плодная 35%	50	8—18
13—16	Плодная 20%	30	6
Более 16	Плодная 10%	10	1

¹ Даны приблизительные величины, пороки могут проявиться после 4 лет еще у 10% зараженных детей.

² Инфекция плаценты в целом встречается чаще, чем плодная.

Таблица 44 (б). Воздействие на плод симптомной краснухи матери в разные сроки беременности (видоизмененные данные из: [Miller E., Cradock-Watson J. E., Pollock T. M. — Lancet, 1982, 2, 781—784]).

Срок беременности (нед)	Инфекция матери ¹ (число женщин)	Абсолютное число зараженных детей ² (%)	Выявленные ² пороки (количество детей, находящихся под наблюдением)	Риск развития порока после инфекции матери (%)
Менее 11	10	9(90)	9/9	90
11—16	60	33(55)	11/30	20
17—22	92	33(36)		
23—30	63	19(30)	0/63	0
Более 30	33	23(70)		
Всего:	258	117(45)	1/20/102	20

¹ На основании серологических критериев.

² Пороки, выявленные в среднем в возрасте 26 мес: врожденный порок сердца — 5; + катаракта — 1; + глухота — 4 (все дети подверглись воздействию краснухи до 8 нед беременности); глухота — 15 (при рождении все дети здоровы; подверглись воздействию краснухи при сроке 8—16 нед беременности).

в клетках и прекращение инфекционного процесса, очевидно, зависит от ликвидации со временем клонов зараженных вирусом клеток. У детей с врожденной краснухой выявлен ряд иммунологических изменений, но они представляются не причиной, а скорее результатом хронической инфекции.

Патологические изменения в пораженных тканях, включая плаценту, выражаются в ангиопатии с повреждением эндотелия мелких кровеносных сосудов, часто сопровождающихся пете-

Таблица 45. Клинические признаки врожденной краснухи, очевидные при рождении или в первые 3 мес жизни¹

Очень распространенные (50—75% клинически больных детей)

Гипоплазия легочной артерии
Внутриутробная задержка роста (40% ниже 10-й перцентили)
Гепатоспленомегалия

Распространенные (20—50% больных детей)

Энцефалит²
Лимфаденопатия
Рентгенологическая прозрачность костной ткани
Незаращение артериального протока
Тяжелый порок слуха (двусторонний невралный дефект ± дефект проводимости)
Ретинопатия (пигментная по типу «соль с перцем»)
Катаракта
Внутриутробная задержка роста
Интерстициальная пневмония²
Тромбоцитопения ± пурпура

Менее распространенные (<20% больных детей)

Гепатит и желтуха²
Анемия и лейкопения
Некроз миокарда²
Кожный эритропоз
Крипторхизм

Имеются сообщения также о многих редких аномалиях развития

¹ Очевидные дефекты при рождении отмечаются лишь у небольшой части детей.

² При тяжелом или прогрессирующем течении возможен летальный исход.

хиями на поверхности органов; умеренном прогрессирующем цитолизе при сосуществовании заживления со свежими поражениями; слабой лимфоцитарной воспалительной реакции, соответствующей объему поражения тканей.

В культуре клеток, зараженных вирусом краснухи, цитологические изменения незначительны, однако отмечают торможение размножения клеток, разрывы хромосом и остановка митозов в некоторых клетках. Наличие таких изменений у развивающегося плода могло бы объяснить внутриутробную задержку его роста со снижением клеточного состава и массы различных органов. Представляется, однако, что играет более важную роль сосудистая недостаточность, чем повреждающее действие вирусного цитолиза или воспаления.

Разнообразные клинические проявления так называемого «расширенного синдрома врожденной краснухи» были подробно описаны во время эпидемии 1964—1965 гг. в США и других странах. Наиболее распространенные и заметные признаки, которые становятся очевидными к 3 мес жизни, указаны в табл. 45. Многие из них имеют скорее диагностическое, чем прогностическое значение, некоторые ведут к высокой смертности. До 70% выживших детей с серологическим свидетельством инфекции при

Таблица 46. Нарушения при врожденной краснухе, проявляющиеся после первого года жизни

1. Глухота периферического или центрального генеза; может прогрессировать в течение нескольких месяцев
2. Психомоторные изменения, нарушение моторного или умственного развития
3. Затруднения речи в связи с изменениями, указанными в п.п. 1 и 2.
4. Аномалии развития зубов, костей, мочеполовой системы.
5. Сахарный диабет.

рождении практически здоровы, но в течение первых 5 лет жизни более чем у $\frac{2}{3}$ детей из этой группы развиваются какие-либо признаки инфекции. Чаще всего эти менее очевидные осложнения, указанные в табл. 46, заключаются в легкой или средней степени глухоты и поражении мозга с задержкой психомоторного развития. Точно рассчитать степень риска выраженной аномалии трудно, так как она во многом зависит от типа изучаемой популяции, критериев диагностики инфекции, а также тщательности клинического обследования и последующего наблюдения.

Ведение беременных с краснухой

Решение об искусственном прерывании беременности в связи с внутриутробным заражением краснухой зависит от результатов откровенной беседы с беременной и ее партнером. Оно должно основываться на убедительном доказательстве свежей материнской инфекции, т. е. сероконверсии, выявлении IgM краснухи или выделении вируса. Если такие объективные данные отсутствуют или неубедительны, то учитываются характер контакта, а также любые клинические или эпидемиологические свидетельства заболевания. При подтверждении инфекции у матери или ее высокой вероятности можно оценивать степень риска и тяжести болезни плода по предполагаемому времени заражения.

Введение гамма-глобулина человека беременным после возможного контакта с краснухой не рекомендуется. Оно может изменить характер клинических проявлений краснухи у матери, но при этом нет данных, что оно предотвратит поражение плода. Более того, оно может задержать выработку антител в организме матери и таким образом отсрочить время установления правильного диагноза.

Случайная вакцинация во время беременности

Риск случайной вакцинации в ранние сроки беременности точно не установлен. При аборте в данной ситуации у плода можно выделить вирус вакцины, у него также обнаруживаются соот-

ветствующие краснухе гистологические изменения, включая образование катаракты. Однако ни разу не сообщалось о признаках аномалий развития живорожденных детей у женщин, которым во время беременности была произведена вакцинация, включая и ряд детей с серологическим свидетельством врожденной краснухи. Тем не менее следует соблюдать меры предосторожности, чтобы не делать прививки женщинам, которые могут оказаться беременными. Следует также рекомендовать женщинам, которым проводится вакцинация, предохраняться от зачатия по меньшей мере в течение двух месяцев.

Вероятно, нецелесообразно перед вакцинацией против краснухи проверять иммунный статус всех женщин, т. к. по крайней мере 80% из них будут серопозитивными. Целесообразней перед прививкой брать у них сыворотку крови и хранить ее не менее трех месяцев, чтобы можно было ретроспективно определить иммунный статус женщины, если вскоре после прививки окажется, что она беременна. При сероконверсии в ранние сроки беременности существует риск инфицирования плода вирусом вакцины и небольшой теоретический риск повреждения его в результате инфекции. Как указывают имеющиеся весьма ограниченные данные, риск развития аномалий в результате вакцинации в первые два месяца после зачатия очень низок и в принципе не считается показанием к прерыванию беременности. Для более точного определения риска отдаленных последствий для детей, случайно подвергшихся внутриутробному воздействию вируса краснухи, важно собрать больше данных путем длительного клинико-вирусологического наблюдения.

Диагностика и лечение врожденной краснухи

Подозрение на врожденную краснуху может быть основано на наличии одного или более клинических признаков, указанных в табл. 45, а также подтвержденного или подозреваемого заболевания у матери во время беременности. При подозрении на инфекцию детей следует изолировать от контакта с беременными женщинами и ухаживать за ними должен персонал, имеющий иммунитет против краснухи. Следует обязательно получить лабораторное подтверждение врожденной краснухи. Для этой цели используют:

а) Выделение вируса из содержимого глотки, слез, мочи или спинномозговой жидкости, особенно в первые три месяца жизни.

б) Выявление специфического для краснухи IgM, наличие которого в крови пуповины или вскоре после рождения указывает на внутриутробную инфекцию, поскольку материнский IgM не проникает через плаценту; IgM остается в сыворотке крови ребенка в течение нескольких месяцев, затем его сменяет IgG как преобладающий класс выявляемых антител к краснухе.

в) Установление наличия антител к краснухе после шести-

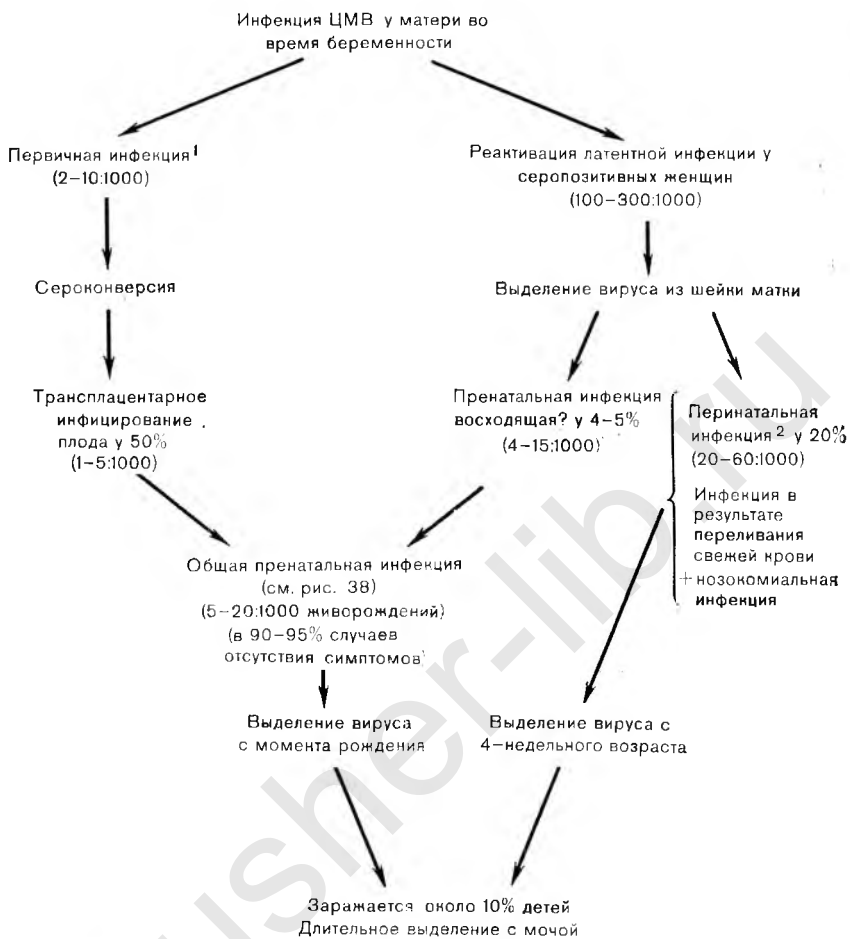
месячного возраста; приобретенная инфекция до 4 лет встречается редко и выявление у очень маленького ребенка антител в сыворотке крови, особенно на фоне соответствующих клинических проявлений, является убедительным указанием на врожденную краснуху.

При выявлении инфекции следует как можно раньше провести тщательное неврологическое и аудиологическое обследование с регулярным диспансерным наблюдением и лечением выявленных изменений соответствующими специалистами. Зараженные дети продолжают выделять вирус не менее нескольких месяцев после рождения и поэтому представляют потенциальную опасность для беременных женщин, вступающих с ними в контакт. Необходимо объяснить это родителям и проводить многократные посевы вируса краснухи для определения сроков прекращения его выделения. Хотя частота патологических изменений вследствие врожденной краснухи и высока, длительное наблюдение за пораженными лицами показало, что при правильном раннем обследовании и оптимальном лечении это заболевание совместимо с нормальной по существу жизнью.

Цитомегаловирус

Цитомегаловирусы (ЦМВ) представляют собой вирусы ДНК, принадлежащие к герпетической группе, общей чертой которой является способность вызывать латентную инфекцию с периодической реактивацией, несмотря на наличие в организме зараженного лица сывороточных антител. Внутриутробная инфекция плода была впервые описана в 1906 г. как «болезнь цитомегалических включений». Это название объяснялось наличием больших внутриядерных включений в клетках пораженных тканей. Вскоре была признана и вирусная этиология этого заболевания. Считалось, что оно является очень редкой врожденной инфекцией, как это собственно и есть в случае классической тяжелой формы заболевания. Позже с помощью серологических тестов и выделения вируса проводили проспективные исследования для определения частоты инфекции ЦМВ у беременной и новорожденного. Они показали, что инфицирование вирусом, вероятно, является наиболее распространенной причиной врожденной и перинатальной инфекции и может иметь серьезные последствия.

Заражение ЦМВ происходит при тесном контакте с инфицированным лицом или путем восходящей передачи инфекции от матери к ребенку. Вирус время от времени выделяется со слюной, мочой и выделениями из половых органов и передается при поцелуе, половом сношении или при других контактах, особенно в семьях, живущих в условиях большой скученности. Пренатальная и перинатальная инфекция поражает до 10% детей; процент сероконверсии у детей более старшего возраста колеблется в зависимости от социально-экономических условий.



¹ Приблизительные величины колеблются в различных районах. Сероконверсия во время беременности имеет место у 1% серонегативных женщин. Первичная инфекция, приобретенная при тесном контакте с зараженным лицом, например, ребенком или половым партнером.

² Из выделений половых органов матери и (или) грудного молока.

Рис. 37. Эпидемиология перинатальной цитомегаловирусной (ЦМВ) инфекции.

Серологические исследования обзорного типа свидетельствуют о резком повышении частоты инфекции после наступления половой зрелости; серологическое свидетельство прошлой инфекции ЦМВ имеется у 50—80% женщин детородного возраста.

Первичное заражение ЦМВ, как показывает сероконверсия, имеет место в 2—10 случаях на 1000 беременностей, или у 1—2% серонегативных женщин; при этом частота инфицирования

плода составляет 30—50%. Пожалуй, риск серьезного поражения плода ограничивается только этой группой. Вероятность инфицирования плода по мере развития беременности увеличивается, хотя риск его поражения тем выше, чем раньше зарази- лась беременная.

Внутриутробная инфекция может развиваться, несмотря на уже имеющиеся антитела у матери. Вирус выделяется с мочой или цервикальным секретом в поздние сроки беременности почти у 30% серопозитивных женщин, пренатальная инфекция имеет место у 5% детей этой группы. Кроме того, до 20% детей приобретает перинатальную инфекцию при контакте с зараженным содержимым половых органов во время родов или через зараженное материнское молоко. В целом частота пренатальной инфекции ЦМВ составляет 5—20 на 1000 живорождений; еще до 10% детей приобретают инфекцию — чаще всего от матери — в раннем постнатальном периоде. Значительный риск заражения новорожденного ЦМВ существует при переливании крови, особенно заменном, если не принимать меры к его снижению путем использования крови, хранившейся не менее 48 ч. В литературе сообщалось о нозокомиальной инфекции ЦМВ (рис. 37).

Дети, зараженные ЦМВ в первые дни жизни, многие месяцы продолжают выделять вирус с мочой и слюной и остаются потенциальным источником заражения серонегативных лиц, вступающих с ними в контакт. Если ребенок приобрел инфекцию ЦМВ при переливании крови или из другого нозокомиального источника, сыворотку крови матери следует проверить на наличие антител к ЦМВ. Если мать окажется серонегативной, вполне вероятно, что она заразится ЦМВ, находясь в тесном контакте со своим ребенком.

Патогенез и патология

Первичная приобретенная инфекция ЦМВ связана с вирусемией и вовлечением в патологический процесс ряда органов, включая плаценту, если инфекция развивается во время беременности. Инфицирование плаценты не всегда приводит к заражению плода. ЦМВ способен проникать через плаценту в любые сроки беременности. Если он приводит к повреждению плода, то степень тяжести последнего зависит от сроков беременности в момент заражения. Вирус может поразить любой орган плода, включая центральную нервную систему, которую постнатальная инфекция обычно не затрагивает. Инфицирование клеток эпителия характеризуется развитием больших внутриядерных включений. В пораженных тканях определяется цитоллиз с участками очагового некроза и преимущественно мононуклеарной воспалительной реакцией.

Заживление приводит к фиброзу и кальцификации, особенно в субэндимальной оболочке желудочков мозга и в печени.

Тяжелые церебральные осложнения, включая микроцефалию и кальцификацию, обычно являются результатом внутриутробной инфекции в первые 3—4 мес беременности, когда желудочковая система находится в стадии развития. Персистирующая инфекция, особенно в мозге, может сочетаться с задержкой роста клеток и небольшим воспалительным процессом, приводящими к прогрессирующему необратимому вредному воздействию на плод, которое может продолжаться и после рождения. Вовлечение в патологический процесс других органов, обычно в поздние сроки беременности, зачастую ограничено, и можно ожидать полного прекращения процесса.

Клинические проявления инфекции ЦМВ

Приобретенная постнатальная инфекция

Первичная инфекция ЦМВ обычно бессимптомна. Однако у некоторой части лиц развивается заболевание разной степени тяжести. Оно характеризуется недомоганием и лихорадкой, биохимическими и (или) клиническими признаками гепатита и атипическим лимфоцитозом без развития гетерофильных антител (по данным реакции Пауля — Буннелля). Тяжелый фарингит, лимфаденопатия и гепатоспленомегалия при цитомегаловирусном мононуклеозе встречаются реже, чем при инфекционном, вызванном вирусом Эпштейна — Барр.

Иногда развиваются миокардит и пневмония, особенно при тяжелой инфекции, обусловленной подавлением иммунитета, или после массивного переливания крови. У детей серонегативных матерей, приобретающих цитомегаловирусную инфекцию через перелитую кровь, иногда развивается гепатит или пневмония, в значительной мере повышающие частоту заболеваемости и смертности.

Симптомное заболевание обычно ограничивается, хотя вирус может выделяться со слюной, мочой и выделениями из половых органов в течение многих месяцев. Подавление первичной и скрытой инфекции зависит не столько от выработки антител, сколько от действенного клеточного иммунитета. Последующие эпизоды реактивации инфекции обычно бессимптомны, за исключением тех случаев, когда они имеют место у лиц с угнетенным иммунитетом. У них инфекция может быть тяжелой и даже привести к летальному исходу. У нас нет данных о том, что инфекция, приобретенная ребенком во время родов или в раннем постнатальном периоде, оказывает значительное повреждающее воздействие.

Пренатальная инфекция

У 90—95% детей, внутриутробно инфицированных ЦМВ, при рождении не отмечается никаких симптомов. У небольшой части детей с клиническими признаками инфекции последние варьи-

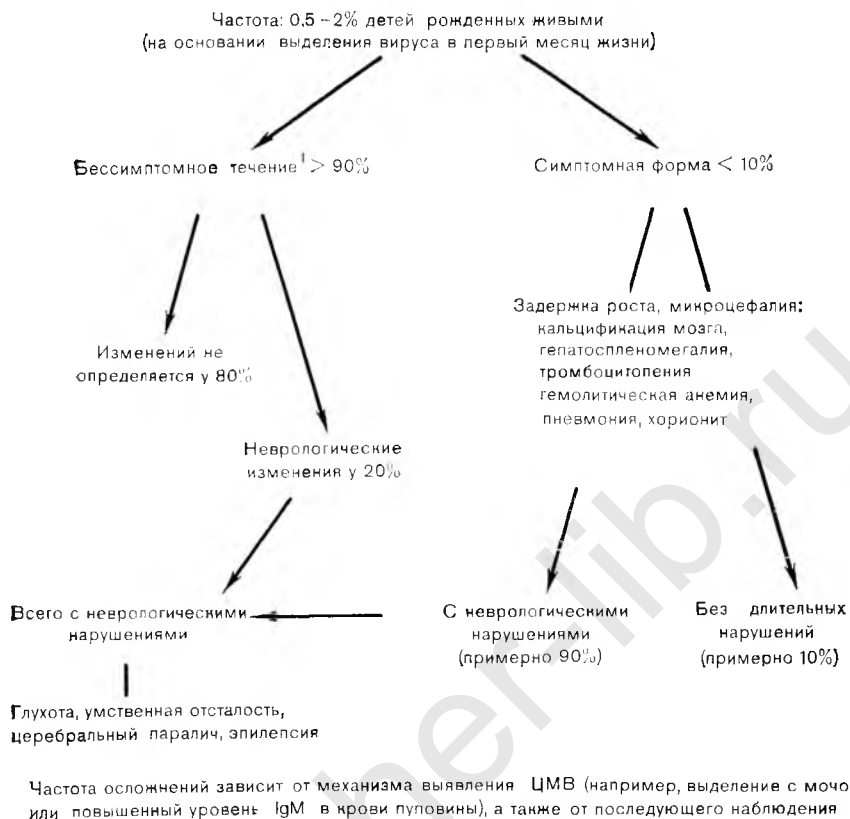


Рис. 38. Проявления пренатальной цитомегаловирусной инфекции.

руют от внутриутробной задержки роста (обнаруживается чаще всего, как и увеличение печени и селезенки) или вовлечения в процесс отдельного органа до тяжелого, генерализованного и, возможно, угрожающего жизни заболевания, что бывает редко (рис. 38). Многие из экстраневральных проявлений врожденной цитомегаловирусной инфекции — гепатит, тромбоцитопения, гемолитическая анемия и пневмония — носят самоограничивающийся характер, т. е. исчезают в течение определенного срока без лечения. Неврологические нарушения необратимы, хотя степень инвалидности бывает различной. Большинство детей с врожденной цитомегаловирусной инфекцией, у которых при рождении отмечаются симптомы поражения ЦНС, страдают серьезными необратимыми неврологическими нарушениями, включая церебральный паралич, эпилепсию, нервную глухоту. Довольно часто встречается хориоретинопатия, но она редко вызывает какой-либо дефект зрения. Она представляет собой

удобный диагностический признак при подозрении на врожденную инфекцию, хотя и неотличима от хориоретинопатии в результате токсоплазмоза. Подавляющее большинство детей с врожденным ЦМВ при рождении не имеют клинических признаков инфекции. Большинство из них нормально развивается, но тщательное наблюдение в течение длительного времени указывает, что у 10—30% детей впоследствии отмечаются симптомы незначительных неврологических повреждений — нервная глухота, замедленное развитие или легкая умственная отсталость. Частота этих нарушений зависит от тщательности исключения клинических проявлений врожденной инфекции при рождении, а также от объема и длительности постнатального наблюдения и критериев диагностики пренатальной инфекции.

Диагностика врожденной цитомегаловирусной инфекции

Поскольку в большинстве случаев заболевание матери и врожденная инфекция протекают бессимптомно, подозрение на них обычно не возникает. Нужные исследования скорее всего назначают в том случае, если беременная вступила в контакт с возможной инфекцией или перенесла заболевание с повышением температуры тела или если у ребенка найдены изменения, возможно, соответствующие врожденной инфекции. Самый надежный метод диагностики пренатальной инфекции — выделение ЦМВ или выявление ЦМВ-антигена в средах детского организма (моче, слюне, лейкоцитах крови, спинномозговой жидкости и т. п.) в первые 2—4 нед жизни. Первое выявление ЦМВ в материале, полученном позже четырехнедельного возраста, не может служить однозначным свидетельством пренатальной инфекции (а не перинатальной). Теоретически, выявление в сыворотке пуповинной крови ЦМВ-специфического IgM должно указывать на внутриутробную инфекцию, но большинство используемых методов дает значительный процент ложноположительных и ложноотрицательных результатов. В качестве методов скрининга (массового обследования) на врожденный ЦМВ применяют определение общего IgM и тесты на ревматоидный фактор в пуповинной крови. Однако они недостаточно чувствительны и помогают выявить лишь около $\frac{1}{3}$ зараженных детей. Обязательное выделение вируса — метод слишком трудоемкий и дорогостоящий для массового обследования; нужен чувствительный, быстрый серологический метод для выявления антигена ЦМВ в моче. Это позволит выявить расчетный средний процент детей с врожденной цитомегаловирусной инфекцией. Диспансерное наблюдение и раннее аудиологическое и неврологическое исследование могут обеспечить выявление и оптимальное лечение серьезных нарушений, имеющихся примерно у 30% этих детей.

Пренатальная диагностика

В настоящее время обязательное массовое обследование на антитела к ЦМВ в целом считают некупаемым. Однако сыворотку крови, взятую для проведения обязательных исследований, следует хранить для того, чтобы можно было проанализировать ее параллельно с новой порцией, если у беременной разовьется заболевание неясной этиологии. Показанием к серологическому обследованию беременной может послужить и внутриутробная задержка роста плода. При подозрении на пренатальную инфекцию ЦМВ в ранние сроки беременности в качестве возможной причины патологических изменений у плода представляет ценность также культивирование вируса в амниотической жидкости.

Профилактика врожденного поражения ЦМВ

В настоящее время в ряде центров ведутся исследования по созданию вакцины против ЦМВ. Чтобы осуществить внедрение такой вакцины в практику здравоохранения, нужно решить серьезные теоретические задачи, т. к. живая ослабленная вакцина скорее всего неприемлема, поскольку, как и родительский вирус, ее действие не будет избавлено от латентности и реактивации, отдаленные последствия которых непредсказуемы. Ряд герпетических вирусов имеют доказанные или возможные онкогенные свойства и, хотя для ЦМВ это не установлено, нельзя исключать возможность, что ослабленный вирус может оказаться онкогенным. Более перспективной представляется разработка субъединицы неживой вакцины. Но в данном случае возникает ряд проблем, включая спектр действия против разных штаммов ЦМВ, выбор целевой популяции и определение сроков вакцинации, для решения которых пока нет достаточной информации. Тем временем большая осведомленность о потенциальных опасностях первичной цитомегаловирусной инфекции во время беременности поможет предотвратить хотя бы часть наиболее серьезных случаев врожденной инфекции. Так как до 10% детей выделяют ЦМВ, женщинам, связанным с уходом за грудными детьми, при возможной беременности следует рекомендовать тщательно соблюдать правила личной гигиены (мытьё рук и др.). Симптомную ЦМВ-инфекцию новорожденных, полученную при переливании крови, можно было бы предотвратить путем использования крови от доноров, не имеющих антител к ЦМВ, хотя бы для детей серонегативных матерей. Это потребует разработки более быстрых и простых методов выявления ЦМВ-антител, чем имеющиеся в нашем распоряжении. Серонегативным матерям, дети которых заразились ЦМВ в результате гемотрансфузии, следует провести анализ на сероконверсию и рекомендовать избегать новой беременности в течение по крайней мере одного года. По истечении этого срока коли-

чество выделяемого ребенком вируса уменьшается, и, если сероконверсия еще не произошла, ее вероятность в будущем относительно мала.

Токсоплазмоз

Жизненный цикл *Toxoplasma gondii* и эпидемиология

T. gondii относится к простейшим, заражающим у млекопитающих клетки практически любого типа (рис. 39). Этот возбудитель инфекции широко распространен во всем мире и поражает человека и животных. Однако окончательный цикл воспроизводства происходит только в кишечнике животных из семейства кошачьих. Котята заражаются в начале жизни путем поглощения зрелых половых ооцист или тканевых цист, содержащихся в сыром мясе, мышцах, птицах. Высвобождающиеся из этих цист трофозоиты вторгаются в эпителий подвздошной кишки, где и происходит цикл воспроизводства, приводящий к выделению с калом больших количеств незрелых ооцист. Ооцисты незаразны, пока не наступает их созревание — через несколько дней или недель, в зависимости от климатических условий. При благоприятных условиях ооцисты жизнеспособны и заразны в течение многих месяцев; они широко распространяются в почве и пыли, их переносчиками часто становятся земляные черви и копрофаговые насекомые. Ооцисты попадают в организм животных, поедающих зараженную траву или листву, или в организм человека, употребляющего в пищу овощи или другие продукты, зараженные ооцистами из почвы. Вслед за поглощением ооцист в кишечнике высвобождаются трофозоиты. Они проникают в эпителий, где размножаются и затем — через лимфатическую и кровеносную системы — распространяются по всему организму. В организме здорового иммунокомпетентного хозяина размножение трофозоитов ограничивается развитием клеточной иммунной реакции и, в меньшей степени, продукцией специфических антител. Часть этих организмов предохраняет от иммунной защиты хозяина образование тканевых псевдоцист, представляющих собой внутриклеточные скопления организмов, окруженных защитной оболочкой. В этом виде они остаются латентными, но жизнеспособными на всем протяжении жизни хозяина, обычно не вызывая сколько-нибудь значительной иммунной реакции. Если нормальный иммунитет по какой-то причине снижается, инфекция может реактивизироваться.

Другой важный путь заражения — употребление в пищу сырого или не совсем готового мяса от зараженного животного. Этим путем человек чаще всего получает инфекцию при употреблении баранины или свинины. От одного лица к другому инфекция не передается, за исключением передачи через плаценту от матери к плоду при развитии острой инфекции во время

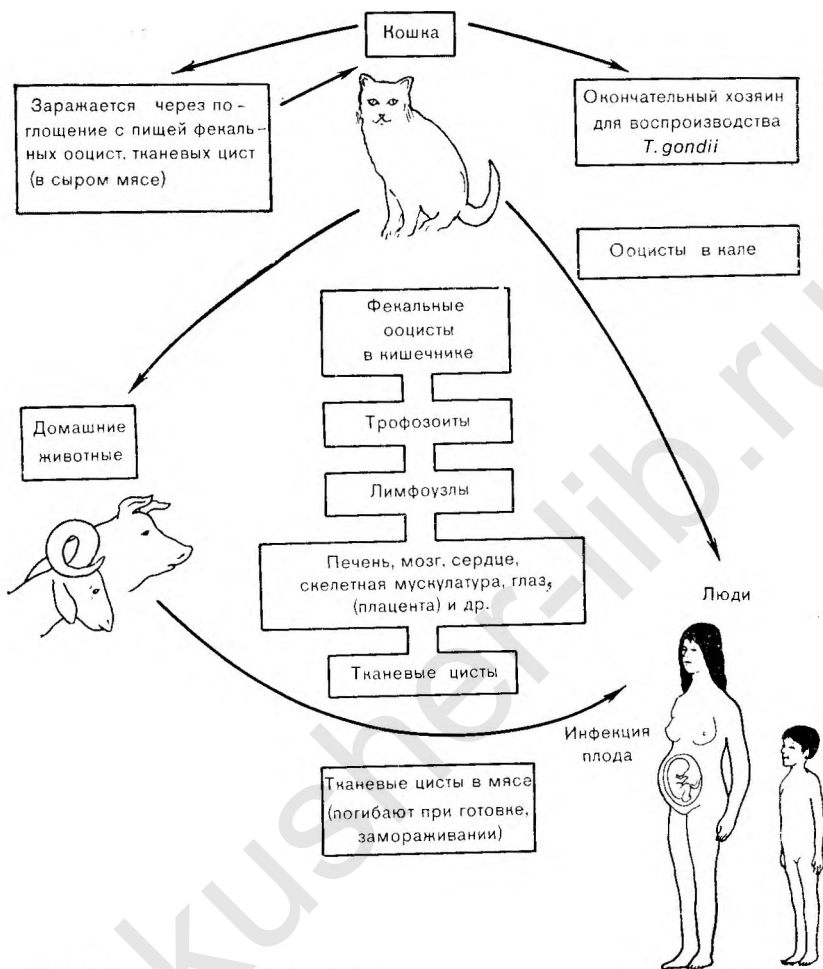


Рис. 39. Жизненный цикл *T. gondii*.

беременности. О связи хронической или латентной инфекции с повторными выкидышами убедительных данных нет.

Частота заражения человека *T. gondii* в любой популяции зависит от климата, способа приготовления пищи и, кроме всего прочего, контактов с кошками. Распространенность выявляемых антител неуклонно увеличивается с возрастом и колеблется в разных районах мира от 20% и менее до 80% случаев по отношению к женщинам репродуктивного возраста. Частота врожденного токсоплазмоза в любой популяции зависит от процента женщин, подвергавшихся опасности заражения во время беременности, а также от годового процента сероконвер-

сии, отражающего риск заражения. Серологические признаки врожденной инфекции отмечаются примерно у 40% детей, матери которых во время беременности перенесли острый токсоплазмоз. Частоту врожденного токсоплазмоза определить трудно, поскольку большинство зараженных детей при рождении практически здоровы, а инфекция у матери, как правило, бессимптомна. Теоретический расчетный риск врожденной инфекции, основанный на годовых процентах сероконверсии у женщин детородного возраста, колеблется от 4 до 50 случаев на 10 000 рождений живыми детьми.

Для выявления зараженных детей требуется массовое серологическое обследование беременных на антитела к токсоплазме, а также диспансерное наблюдение серонегативных женщин и детей тех женщин, у которых во время беременности происходит сероконверсия. Имеются данные, что большинство зараженных детей впоследствии страдают от серьезных осложнений этой инфекции, которые могут потребовать специализированного длительного лечения, и что по крайней мере 50% случаев токсоплазмоза можно было бы предотвратить или значительно облегчить ранним выявлением и правильным ведением. Это создает убедительный аргумент в пользу обязательного массового антенатального обследования, хотя бы в тех регионах, где риск врожденного токсоплазмоза относительно высок.

Клинические проявления инфекции

Приобретенный токсоплазмоз. В большинстве случаев заражение человека *T. gondii* проходит бессимптомно или не распознается. Самым частым проявлением инфекции является генерализованная лимфаденопатия, которая, хотя и не всегда, сочетается с недомоганием, лихорадкой, болью в горле, головной болью, сыпью и т. п. Иногда при этом находят атипичный лимфоцитоз без гетерофильных антител (по данным реакции Пауля — Бунелля). Инфекция обычно имеет тенденцию к ограничению. В редких более серьезных случаях в инфекционный процесс вовлекаются мозг, миокард, печень или легкие, что требует специфического лечения. Хориоретинит встречается относительно редко и носит обычно односторонний характер.

Врожденный токсоплазмоз. При заражении женщины токсоплазмозом в самом начале беременности риск передачи ее плоду относительно невелик (около 20%), но инфекция в этот период может иметь тяжелые последствия, вплоть до смерти плода. Хотя при рождении аномалии выявляются только у 10—20% детей с врожденным токсоплазмозом, большинство детей с тяжелыми нарушениями заразились в ранние сроки беременности. Тяжелый внутриутробный токсоплазмоз может привести к гибели или серьезным аномалиям развития плода, в том числе гидроцефалии или водянке, которые диагностируются при ультразвуковом исследовании и являются показанием к прерыванию

беременности. Проявления такой тяжелой патологии включают в себя крайнее истончение коры головного мозга с кальцификацией, генерализованный отек с гидротораксом и асцитом, распространенное воспаление и разрушение ткани, охватывающие многие органы. Окончательный диагноз ставится на основании выявления простейших организмов во внутритканевых псевдоцистах.

Тяжелый врожденный токсоплазмоз у детей, родившихся живыми, часто представляет собой генерализованное заболевание, проявляющееся в анемии, увеличении печени и селезенки, желтухе, лихорадке и лимфаденопатии. При тщательном исследовании глазного дна у большинства зараженных детей обнаруживаются признаки двустороннего хориоретинита. Вовлечение ЦНС может проявляться в виде внутритречерпной кальцификации, судорог, гидроцефалии, микроцефалии или изменений спинномозговой жидкости (в особенности повышенного уровня белка). Примерно у 80% детей с клиническими признаками токсоплазмоза при рождении имеется необратимое повреждение головного мозга и у 50% — ослабление зрения.

При заболевании матери токсоплазмозом в более поздние сроки беременности вероятность инфицирования плода выше, но при рождении клинические признаки инфекции в основном не проявляются, а если они и имеются, то обычно локализируются в глазном яблоке или центральной нервной системе и у новорожденного часто остаются незамеченными. Проспективные исследования у детей с диагнозом бессимптомного врожденного токсоплазмоза, поставленным в раннем периоде жизни, показали, что признаки поражения глаз, обычно двустороннего, постепенно проявляются более чем у 80% зараженных детей, хотя их иногда распознают лишь у детей старшего возраста или подростков. Примерно четверть детей в этой группе страдает значительной потерей зрения и столько же — рецидивирующим активным хориоретинитом с хотя бы временным расстройством зрения. Признаки значительных неврологических последствий отмечаются у гораздо меньшего числа детей (<10%), хотя динамическое изучение умственных способностей указывает на ухудшение результатов у некоторых внешне нормальных детей. Часто наблюдается и частичная потеря слуха.

Диагностика острого токсоплазмоза. Для выявления антител к *T. gondii* обычно пользуются несколькими серологическими методами. К ним относятся реакция окрашивания по Сейбину — Фельдману (Sabin — Feldman), реакция связывания комплекта, непрямая иммунофлюоресценция, непрямая реакция геммагглютинации и энзимный иммуноанализ. Об интерпретации результатов этих тестов много писалось, но в принципе критерии серологической диагностики свежего острого токсоплазмоза весьма однозначны. Для постановки окончательного диагноза необходимо либо установить наличие сероковерсии, либо выявить с помощью надежного серологического метода повышение

титра антител в двух последовательных пробах сыворотки, либо в одной пробе сыворотки установить наличие специфического антитоксоплазмозного IgM. В настоящее время специфический IgM определяют обычно методом непрямой флюоресценции, но вполне вероятно, что энзимный иммуноанализ окажется более чувствительным, воспроизводимым и технически простым методом, особенно для диагностики врожденного токсоплазмоза. Высокий титр антител в одной пробе сыворотки сам по себе еще не является доказательством недавнего инфицирования.

Диагноз врожденной инфекции обычно ставится на основании выявления в неонатальном периоде IgM токсоплазмы, что является доказательством внутриутробной инфекции, поскольку материнский IgM не проникает через плаценту. Иногда в сыворотке крови детей с подтвержденной врожденной инфекцией IgM выявить не удастся. Эти явные ложноотрицательные результаты могут объясняться относительной нечувствительностью примененного метода или тем фактом, что у некоторых детей, вероятно, перестает вырабатываться IgM. Косвенное серологическое свидетельство врожденного токсоплазмоза можно получить и в отсутствие специфического IgM, если после трех месяцев жизни уровень антител остается прежним или повышается или если антитела определяются с трех месяцев до 1 года, поскольку приобретенный токсоплазмоз в первый год жизни встречается крайне редко. Иногда диагноз врожденного или приобретенного токсоплазмоза можно поставить путем выделения простейших в культуре клеток или прививки мышам. Ткань (например, биоптат лимфоузла), спинномозговая жидкость или светлый слой кровяного сгустка следует обрабатывать и прививать без промедления. Чаще диагноз ставится путем гистологического исследования биоптата лимфоузла или печени, а также тканей, полученных при вскрытии.

Профилактика и ведение беременных с токсоплазмозом

Приобретенная инфекция у беременных. Если беременная женщина подвергается опасности заражения токсоплазмозом, риск инфицирования можно снизить, следуя весьма простым советам, основанным на эпидемиологии этого заболевания.

1. Следует избегать употреблять в пищу недожаренное или сырое мясо, особенно свинину или баранину, а также тщательно мыть руки после обработки сырого мяса. Тканевые цисты в мясе разрушаются при замораживании и оттаивании, а также при нагревании.

2. Избегать контактов с кошками во время беременности обязательно, хотя нового животного в это время лучше не заводить. Песок для кошки следует менять чаще, и желательно, чтобы это делал кто-нибудь другой. Кормить ее следует только вареным или консервированным мясом.

3. Необходимо хорошо промывать перед едой свежие овощи, чтобы в еду не попала зараженная земля.

4. Следует тщательно мыть руки после работы в саду, особенно перед едой.

Профилактика врожденного токсоплазмоза. Между острым токсоплазмозом у беременной и началом инфекционного процесса у плода проходит значительное время. Исследования в европейских странах показали, что ранняя диагностика и лечение острого токсоплазмоза во время беременности способствуют снижению частоты врожденной инфекции на 50—70%. Если инфекция развивается в первую половину беременности, можно ставить вопрос об искусственном аборте, поскольку риск ее передачи плоду в ранние сроки приближается к 20%, а ее влияние может быть разрушительным. Более того, одно из используемых при лечении средств — пириметамин — противопоказано в первом триместре беременности, так как оно является антагонистом фолиевой кислоты. Большинство случаев врожденного токсоплазмоза — результат инфекции, возникающей в более поздние сроки беременности; часть этих случаев можно предотвратить лечением беременной пириметамином и сульфаниламидами. Токсическое действие пириметамина снижается одновременным введением фолиевой кислоты. В последних работах имеются данные о том, что можно эффективно использовать и менее токсичное сочетание сульфаметоксазола и триметоприма (котримоксазола). Во Франции для лечения токсоплазмоза с успехом применяют макролидный антибиотик спиромицин, также менее токсичный. К сожалению, в других странах его достать трудно. Если после рождения у ребенка на основании клинических или серологических данных диагностирован врожденный токсоплазмоз, следует поставить вопрос о лечении даже при отсутствии клинической картины болезни. Хотя лечение не исправит нанесенного тканям ущерба, оно предотвратит дальнейшее развитие процесса, а при бессимптомном течении заболевания поможет предотвратить ее распространенные отдаленные последствия.

Сифилис

Врожденный сифилис когда-то относился к наиболее важным формам восходящей инфекции. В настоящее время он встречается относительно редко, но, как и при краснухе, важен тот факт, что заболевание предотвратимо, по крайней мере в тех местах, где имеются хорошие средства антенатальной помощи.

Эпидемиология

Отчетные цифры частоты венерического сифилиса значительно различаются в разных популяциях и зависят, помимо всего прочего, от порядка отчетности об инфекционных заболеваниях.

ях и средств лечения венерических болезней. Во многих развитых странах частота сифилиса вслед за резким снижением 20—30 лет назад стабилизировалась или повышается. В ряде районов мира еще встречаются фрамбезия и эндемический сифилис. Эти заболевания серологическими методами невозможно отличить от венерического сифилиса. Для постановки правильного диагноза требуется очень тщательный клинико-социальный анамнез и физикальное обследование, но зачастую нужной информации все же не хватает. Фрамбезия не дает осложнений, затрагивающих ЦНС или сердечно-сосудистую систему, и не передается восходящим путем, а эндемический сифилис в этих отношениях похож на сифилис, передающийся половым путем.

Восходящая передача сифилиса

Врожденный сифилис развивается в результате трансплацентарного распространения *Treponema pallidum* от матери к плоду. В редких случаях перинатальная инфекция приобретаетсся при контакте с первичными или вторичными язвами родовых путей. При свежей инфекции у матери риск заражения плода относительно высок по сравнению с риском заражения в поздние стадии болезни. Заражаются практически все дети, матери которых страдают во время беременности ранними стадиями нелеченого сифилиса, причем уровень смертности весьма высок. Согласно распространенному мнению, *T. pallidum* начинает проникать через плаценту только после 18—20 нед беременности, когда, как считается, исчезает слой клеток Лангханса. В настоящее время получены данные, что трансплацентарная инфекция плода может иметь место и раньше, но при этом отсутствует типичная реакция плода на инфекцию. Развитие свойственных врожденному сифилису патологических поражений, вероятно, зависит от относительной иммунологической зрелости плода. Иммунная реакция хозяина ведет к воспалению, повреждению тканей и рубцеванию развивающихся тканей. Однако применение соответствующих методов окрашивания позволило выявить спирохеты у плодов при прерывании беременности в I триместре. Происхождение такого раннего инфицирования неизвестно, но сам факт его существования указывает на важность ранней диагностики сифилиса у матери. При задержке лечения у новорожденного могут отмечаться необратимые последствия инфекции, даже если она была излечена.

Диагностика сифилиса у матери

Во время беременности клинический диагноз сифилиса ставится редко. В большинстве случаев подозрение на инфекцию основано на результатах обязательного массового обследования на сифилис в начале беременности (табл. 47). Обычные скринин-

Таблица 47. Интерпретация серологических реакций на сифилис¹

Возможные результаты:	Специфические антитрепонемные реакции (ГАТ, ФТА)			
	обе	обе	ГАТ+	ФТА+
Неспецифическая реакция: НИЛВБ	отрицательны	положительны	ФТА—	ГАТ—
Отрицательная	1А	2А	3А	4А
Положительная ²	1В	2В	3В	4В
Интерпретация	Инструкция			
1А Активный сифилис малове- рооятен. Возможен сифилис в стадии инкубации	— Повторить только в случае недавнего контакта, наличия другого венерического заболевания или клинических признаков сифилиса.			
1В Как 1А или только биоло- гический ложноположитель- ный (БЛП) результат	— Как 1А плюс клиническое обследование на другие причины инфекционного или им- мунологического характера. Повторить че- рез 1—3 мес.			
2А Соответствует длительному или леченому трепонемному заболеванию ³	— Подробный анамнез и клиническое об- следование. Лечение при отсутствии опре- деленного указания на адекватное лечение в прошлом.			
2В Соответствует активному сифилису или как 2А	— Подробный анамнез и клиническое ис- следование. Лечение сифилиса. Повторять НИЛВБ ежемесячно с целью оценки эф- фективности лечения. Обследовать и при необходимости лечить полового партнера.			
3А Возможно, ГАТ дала лож- ноположительный результат (низкий титр)	— Повторить через 1 мес. При отсутствии изменений вести наблюдение.			
3В БЛП (?) плюс ложнополо- жительный результат ГАТ ⁴	— Как и выше, проверить серологические методики.			
4А 1) ранний первичный сифи- лис (±БЛП)	Тщательный клинический осмотр для выяв- ления первичного шанкра. Темнопольная микроскопия (ТПМ) на любом кожном по- ражении.			
и	Повторить серологическую реакцию через 1 нед и через 1 мес. Если ТПМ положи- тельна, лечить от сифилиса или повторить реакции (см. 2В).			
4В 2) ложноположительный результат ФТА ⁵ (±БЛП)	При отсутствии изменений и клинических аномалий вести наблюдение.			

Примечания:

¹ На основании количественной реакции Научно-исследовательской лаборатории венерических болезней (НИЛВБ), реакции гемагглютинации трепонемы (ГАТ) и реакции на флуоресцентные трепонемные антитела (ФТА).

² НИЛВБ при первичном, вторичном и раннем латентном сифилисе обычно дает высокий титр (например, 1:16), биологические ложноположительные результаты (БЛП) — обычно с низким титром.

³ Венерический, врожденный, эндемический сифилис или фрамбезия (в зависимости от места рождения пациентки).

⁴ Это необычный результат, если только ГАТ не имеет низкого титра. Если ФТА не является обязательным анализом, умеренный — высокий титр НИЛВБ и ГАТ указывает на активный сифилис. В сомнительных случаях послать сыворотку в головную лабораторию на подтверждение.

⁵ Истинные ложноположительные результаты ФТА встречаются редко, могут иметь место при аутоиммунных заболеваниях (например, системной красной волчанке), так же как и БЛП.

говые анализы на сифилис выявляют наличие неспецифических антител к кардиолипину реактинового типа. Они продуцируются в больших количествах лицами с активным сифилисом, а также (обычно в меньших количествах) некоторой частью людей, небольших сифилисом. Некоторые острые или хронические инфекции и иммунологические изменения, возможно, включая и саму беременность, могут давать так называемые биологические ложноположительные результаты (БЛП). У лиц, перенесших сифилис, эти антитела обычно исчезают в конце болезни или после успешного лечения.

Чаще всего используются такие исследования, как флоккуляционная реакция научно-исследовательской лаборатории венерических болезней (НИЛВБ) и ее варианты, например, быстрая плазменно-реактивная реакция (БПР) и др., которые в целом заменили первоначальный серологический метод (реакцию Вассермана), представляющий собой реакцию связывания компонента. В целом эти методы достаточно чувствительны в выявлении ранних стадий сифилиса, за исключением самой ранней стадии первичного заболевания, но из-за относительного отсутствия специфичности положительный результат должен быть подтвержден полным клиническим анамнезом и обследованием, а также серологическим исследованием на специфические антирепонеменные антитела.

Из специфических методов чаще всего используют флюоресцентную реакцию на трепонемные антитела, производимую после абсорбции сыворотки с целью удаления перекрестно реагирующих антител (ФТА-АБС), и реакцию гемагглютинации *T. pallidum* (ГАТ). ФТА-АБС — наиболее чувствительная серологическая реакция для ранних стадий сифилиса, поскольку она первой дает положительный результат. Она также высокоспецифична, ложноположительные результаты при ней встречаются крайне редко. Однако этот анализ дорогостоящий и довольно трудный в техническом исполнении. ГАТ-анализ более простой, почти такой же чувствительный и значительно более специфичный, чем НИЛВБ. В отличие от НИЛВБ результаты реакций ГАТ и ФТА-АБС в целом остаются положительными и после успешного лечения сифилиса или в позднюю стадию (неинфекционную) заболевания. Ни один из этих специфических методов сам по себе не пригоден для массового обследования. Для этой цели можно использовать ГАТ (на одном разведении сыворотки) в сочетании с НИЛВБ или его эквивалентом.

При постановке диагноза активного сифилиса перед назначением лечения следует провести количественный анализ НИЛВБ. Наиболее чувствительным показателем успешного лечения является падение титра неспецифических антител реактинового типа. У больной беременной это исследование после лечения следует повторять каждый месяц. Изменения реактивности или титра реакций ФТА и ГАТ непредсказуемы и не могут использоваться для оценки эффективности терапии.

Если обязательное обследование на сифилис во время беременности дает положительные специфические реакции и отрицательную реакцию на реактивные антитела, требуется тщательное обследование беременной. В данном случае возможны такие диагнозы, как леченый или поздний венерический сифилис, врожденный сифилис или другое трепонемное заболевание (например, фрамбезия). Если удается собрать удовлетворительный анамнез адекватной терапии сифилиса или — у лиц из соответствующего эндемического района — фрамбезии в прошлом, дальнейшее лечение во время беременности не требуется. Если после тщательного анализа диагноз или адекватность лечения в прошлом остаются под сомнением, беременная должна пройти соответствующий курс лечения.

При обнаружении у беременной дерматологических проявлений первичного (шанкр) или вторичного сифилиса [диффузная макулопапулезная сыпь, обычно покрывающая ладони и подошвы ног, широкие кондиломы, сифилитические язвы во рту («след улитки») и др.] диагноз ставится быстро и просто путем выявления подвижных трепонем с помощью темнопольной микроскопии (ТПМ) тканевой жидкости, полученной из кожных поражений или методом специального окрашивания биоптатов. Применение ТПМ особенно важно при подозрении на ранний шанкр, потому что серологическая реакция в этих случаях не всегда бывает положительной. Шанкр развивается не только в области гениталий, но и на любых участках тела (анус, полость рта, на груди, на руках и т. д.) и может выглядеть нетипично. Отрицательные результаты ТПМ не исключают сифилиса, и, если диагноз его не подтвердится серологическими реакциями, это исследование следует повторить по крайней мере дважды. Даже при постановке диагноза с помощью ТМП следует провести серологические реакции с целью последующей оценки эффективности лечения.

Диагностика врожденного сифилиса

Подозрение на врожденный сифилис может возникнуть в связи с нелеченым или безуспешно леченым заболеванием у матери (особенно если он диагностирован в конце беременности или в послеродовом периоде) в связи с выявлением антител в крови пуповины или наличием у ребенка клинических симптомов, соответствующих этому заболеванию (табл. 48). Как неспецифические (НИЛВБ), так и специфические антитрепонемные антитела переходят к ребенку через плаценту, так что их наличие в сыворотке пуповинной крови еще не является доказательством врожденного сифилиса. Сохранение положительных результатов реакции НИЛВБ у матери после лечения зависит от времени, прошедшего после лечения, и стадии болезни в момент лечения. Если лечение было достаточно эффективным, чтобы предотвратить или вылечить инфекцию плода, титр НИЛВБ в сыворотке

1. **Гистологическое исследование плаценты** (может быть патологически больших размеров). Типичные поражения:
 - а) очаговый пролиферативный виллит,
 - б) эндovasкулярная и периваскулярная пролиферация, приводящая иногда к облитерации сосудов,
 - в) относительная незрелость ворсин, очаговая или диффузная
 Специальные методы окрашивания (например, серебром по Levaditi) могут выявлять спирохеты
2. **Темнопольная микроскопия:** с тканевой жидкостью, полученной из кожных поражений — булл или кондилом (обрабатывать пробы в перчатках!)
3. **Серологическое исследование:** следует интерпретировать в свете реактивности и прошлой динамики сыворотки крови матери. Положительная реакция НИЛВБ и наличие специфических антител не доказывают врожденного сифилиса. Если антитела материнского происхождения, титр НИЛВБ аналогичен материнскому или ниже его. Серологическое свидетельство врожденного сифилиса требует выявления специфического IgM с помощью реакции ФТА (интерпретировать с осторожностью!)
4. **Исследование спинномозговой жидкости:** при вероятном или доказанном диагнозе врожденного сифилиса требуется поясничная пункция для исключения нейросифилиса.
 Положительные находки в СМЖ: плеоцитоз, повышенный общий уровень белка, наличие IgM, положительная реакция НИЛВБ. Значение положительной реакции ФТА под вопросом
5. **Рентгеновское исследование:** часто в процесс вовлечены кости. Типичные симметричные поражения в метафизах и диафизах длинных костей
6. **Гематологическое (анемия, тромбоцитопения) и биохимическое (патологические результаты тестов функции печени)** исследования могут дать полезную информацию

крови плода обычно такой же, как в сыворотке крови матери, или ниже его. Эндогенные антитела у плода, вырабатываемые в ответ на внутриутробную инфекцию, можно отличить от материнских антител при выявлении в сыворотке крови плода специфического IgM. Обычно они определяются с помощью реакции ФТА-IgM, которая является надежным диагностическим тестом на врожденный сифилис. Однако ее выполнение и интерпретация результатов связаны с некоторыми техническими трудностями. Ложноположительные результаты могут объясняться наличием ревматоидного фактора (IgM плода, направленный против IgG матери); иногда результат бывает отрицательным у ребенка, заразившегося сифилисом в поздние сроки беременности. Таким образом, результаты следует интерпретировать с осторожностью, особенно если анализ производится нечасто; при этом следует учитывать и другие серологические и клинические данные. У детей с врожденным сифилисом обычно увеличено содержание сывороточного IgM, как и при других врожденных инфекциях. При положительных серологических реакциях у матери каждый ребенок должен пройти тщательное обследование с целью выявления клинических признаков врожденного сифилиса (табл. 49).

Если при рождении ребенка встает вопрос о возможности врожденного сифилиса, то подтверждение можно получить гис-

Таблица 49. Проявления врожденного сифилиса

У большинства детей, рожденных живыми, заболевание бессимптомно. Клинические изменения появляются через недели или месяцы после рождения.

1. Выкидыш или мертворождение: мацерированный плод, спавшийся череп, выдающийся живот, гепатоспленомегалия, водянка плода, пузырьковые кожные поражения. (Подтверждается гистологическим исследованием, включая специальное окрашивание на спирохеты, серологическими реакциями с материнской и (или) пуповинной кровью)
2. Водянка плода при отрицательной реакции Кумбса
3. Патологически увеличенная плацента (ребенок может быть нормальным, явно инфицированным или мертворожденным). (Подтверждается гистологическим исследованием)
4. Преждевременные роды неясного генеза
5. Внутриутробная задержка роста
6. Слизисто-кожные проявления: упорный ринит; макулопапулезная, чешуйчатая или буллезная сыпь, обычно на ладонях и ступнях (жидкость в буллах очень заразна!)
7. Гепатоспленомегалия, лимфаденопатия (включая поражение эпитрохлеарного узла)
8. Анемия, тромбоцитопения
9. Желтуха [гепатит и (или) гемолиз]
10. Костные поражения: симметричный остеохондрит, периостит, остеомиелит длинных костей (особенно в области метафизов), черепа, позвоночника и ребер. Типичная рентгенологическая картина. Впоследствии может развиться болевой псевдопаралич
11. Поражение центральной нервной системы, обычно бессимптомное. На поражение ЦНС указывают изменения спинномозговой жидкости

тологическим исследованием плаценты. Гистологические находки, указывающие на вероятность сифилиса, включают в себя очаговый пролиферативный виллит, эндovasкулярную и периваскулярную пролиферацию в сосудах ворсин, ведущую в конечном счете к их облитерации, и относительную незрелость ворсин (очаговую или диффузную). Окрашивание гистологических срезов соответствующими методами может указывать на наличие в плацентарной ткани спирохет, хотя последние могут выявляться относительно редко. Наличие таких поражений является ценным свидетельством врожденного сифилиса в тех случаях, когда клинические или серологические находки неубедительны или когда требуемые серологические исследования осуществить невозможно. Наконец, диагноз врожденного сифилиса можно поставить на основании выявления спирохет с помощью ТПМ в материале, полученном из подозрительных ран на коже или слизистых оболочках, если таковые имеются.

При поставленном диагнозе врожденного сифилиса производят поясничную пункцию, и полученную спинномозговую жид-

кость исследуют на плеоцитоз, повышение общего содержания белков, наличие IgM и положительные серологические реакции, в частности НИЛВБ. Под пристальным наблюдением должны находиться все дети, у матерей которых во время беременности отмечались положительные серологические реакции, независимо от того, поставлен ли диагноз врожденного сифилиса и проведено ли лечение. В первые шесть месяцев жизни серологическое исследование нужно повторять через некоторые промежутки времени. В тех случаях, когда положительная серологическая реакция при рождении объяснялась трансплацентарным переходом материнских антител, последние — как специфические, так и неспецифические — исчезают к 3—6 мес жизни. У детей с леченым врожденным сифилисом реакция НИЛВБ должна указывать на постепенное снижение титра, а затем и отрицательные результаты после 6—12 мес; однако ФТА и ГАТ могут еще долго оставаться положительными. При выявлении изменений спинномозговой жидкости поясничную пункцию следует повторить примерно через 6 мес после окончания адекватного лечения.

Лечение

Если беременной поставлен — или не исключен — диагноз активного сифилиса, следует немедленно провести полный курс лечения. Рекомендуются (в зависимости от стадии и длительности заболевания) курсы инъекций прокаинпенициллина по 1×10^6 ЕД/сут внутримышечно в течение 10—15 дней. Чем свежее инфекция, тем быстрее она реагирует на лечение. При неустановленной длительности заболевания курс следует удлинить. Одноразовая доза бензатенпенициллина больше не считается достаточной даже для ранних стадий заболевания, поскольку она неэффективна при бессимптомном нейросифилисе, встречающемся примерно у 10% лиц с первичным заболеванием. Если в анамнезе имеется очевидная аллергия к пенициллину, можно назначить эритромицин (500 мг 4 раза в сутки в течение 15 дней). Такая схема, видимо, безопасна как для плода, так и для матери, но ее эффективность еще не получила убедительного подтверждения; поэтому применять ее следует строго по показаниям. Необходимо установить тщательное наблюдение за матерью и ребенком, а ребенку провести курс лечения врожденного сифилиса. Повторные курсы требуются только в том случае, если клинические или серологические данные указывают на реинфекцию. Половой партнер (партнеры) беременной должен пройти тщательное клинико-серологическое обследование и, если диагноз активного сифилиса подтверждается или не исключается, им проводят аналогичный курс лечения.

Если у матери во время беременности проведен надлежащий курс лечения, риск для ребенка минимален, но необходимо тщательное клиническое обследование. При отсутствии клини-

ческих или серологических признаков врожденной инфекции (специфический IgM) лечение ребенка не показано; клиническое и серологическое исследование следует часто повторять в течение 6 мес или до тех пор, пока реакция НИЛВБ (или ее эквивалент) не даст отрицательных результатов. Детям показано лечение в тех случаях, когда на основании клинических или серологических данных ставится окончательный диагноз врожденного сифилиса, когда лечение матери было неадекватным, использовался неизвестный препарат или не пенициллин или когда дальнейшее наблюдение невозможно. Лечение проводится по схеме: 50 000 ЕД/кг/сут водного раствора прокаин-пенициллина внутримышечно в течение 10 дней или аналогичная доза бензилпенициллина внутримышечно или внутривенно независимо от того, в норме ли параметры спинномозговой жидкости. Как и у взрослых, бензатенпенициллин (50 000 ЕД/кг в однократной дозе) назначается только в тех случаях, если нейросифилис может быть определенно исключен.

Другие инфекции

По некоторым данным, хронические инфекции плода и (или) изменения, сходные с вышеописанными, могут вызывать и другие возбудители. Например, в ряде работ сообщалось о врожденной инфекции вирусом Эпштейна—Барр, проявления которой напоминают тяжелую форму ЦМВ. Мало известно о том, каковы исходы для плода после инфекционного мононуклеоза беременных. Иногда внутриутробную инфекцию плода вызывают диссеминированные инфекции матери вирусом простого герпеса; но риск заражения очень низок по сравнению с риском, сопровождающим перинатальную инфекцию (см. главу 12). Аномалии развития плода в связи со свинкой и ветряной оспой у беременной будут обсуждены в главе 11.

Список литературы

Краснуха

- Alford C. A. Rubella. In: Infectious diseases of the fetus and newborn infant, pp. 71—106, J. S. Remington, and J. O. Klein (Eds). W. B. Saunders and Co., Philadelphia, 1976.
- Banatvala J. E. Rubella vaccination: remaining problems. — Brit. Med. J., 1982, 284, 1285—1286.
- Hayden G. F., Hermann K. L., Buimovici-Klein E., Weiss K. E., Nieburg P. I., Mitchell J. E. Subclinical congenital rubella infection associated with maternal rubella vaccination in early pregnancy. — J. Paediat., 1980, 96, 869—872.
- Miller E., Cradock-Watson J. E., Pollock T. M. Consequences of confirmed maternal rubella at successive stages of pregnancy. — Lancet, 1982, 2, 781—784.
- Peckham C. S. Clinical and serological assessment of children exposed in utero to confirmed maternal rubella. — Brit. Med. J., 1974, 1, 259—261.

Цитомегаловирус

- Ahlfors K., Ivarsson S. A., Johnsson T., Swanberg L.* Primary and secondary maternal cytomegalovirus infections and their relation to congenital infection. — *Acta Paediat. Scand.*, 1982, 71, 109—113.
- Leading article: Congenital cytomegalovirus infection.* — *Lancet*, 1983, 1, 801—802.
- Medearis D. N.* CMV immunity: imperfect but protective. — *New Engl. J. Med.*, 1982, 306, 985—986.
- Stagno S., Pass R. F., Dworsky M. E., Henderson R. E., Moore E. G., Walton P. D., Alford C. A.* Congenital cytomegalovirus infection. The relative importance of primary and recurrent maternal infection. — *New Engl. J. Med.*, 1982, 306, 945—949.
- Pass R. F., Stagno S., Myers G. J., Alford C. A.* Outcome of symptomatic congenital cytomegalovirus infection: Results of long-term longitudinal follow-up. — *Pediatrics*, 1980, 66, 758—762.
- Starr S. E.* Cytomegalovirus. — *Pediat. Clin. N. Amer.*, 1979, 26, 283—293.

Токсоплазмоз

- Desmonts C., Couvreur J.* Congenital toxoplasmosis. A prospective study of the offspring of 542 women who acquired toxoplasmosis during pregnancy. Pathophysiology of congenital disease. In: Thalhammer O., Baumgarte K., Pollak A. (Eds) *Perinatal Medicine, Sixth European Congress, Stuttgart*, Georg Thieme Publishers.
- Frenkel J. K.* Congenital toxoplasmosis: prevention or palliation? — *Amer. J. Obstet. Gynec.*, 1981, 141, 359—361.
- Remington J. S., Desmonts G.* Toxoplasmosis. In: Remington J. S., Klein J. O. (Eds) *Infectious diseases of the fetus and newborn infant*, pp. 191—332. W. B. Saunders and Co., Philadelphia, 1976.
- Wilson C. B., Remington J. S.* What can be done to prevent congenital toxoplasmosis? — *Amer. J. Obstet. Gynec.*, 1980, 138, 357—363.

Сифилис

- Fiumara N. J.* Syphilis in newborn children. — *Clin. Obstet. Gynec.*, 1975, 18, 183—189.
- Hager W. D.* Transplacental transmission of spirochetes in congenital syphilis: a new perspective. *Sexually transmitted diseases*, 1978, 5, 122—123.
- Russell P., Altshuler G.* Placental abnormalities of congenital syphilis. — *Amer. J. Dis. Child.*, 1974, 128, 160—163.

Другие инфекции

- Goldberg G. N., Fulginiti V. A., Ray G., Ferry P., Jones J. F., Cross H., Minnich L.* In utero Epstein—Barr Virus (Infectious Mononucleosis) Infection. — *J.A.M.A.*, 1981, 246, 1579—1581.

Перинатальный сепсис и нозокомиальные инфекции

Г. Л. ГИЛБЕРТ (G. L. GILBERT)

Новорожденные дети восприимчивы к инфекции вследствие иммунологической незрелости и незащищенности от ряда потенциальных патогенных факторов, с которыми они ранее не встречались. После 18—20 нед беременности плод способен вырабатывать иммуноглобулины и отвечать специфической реакцией клеточного иммунитета. Примерно в это же время материнские антитела (IgG) начинают проникать через плаценту в кровь плода и достигают того же уровня, что и в сыворотке крови женщины при доношенной беременности. Противомикробная активность амниотической жидкости также способствует защите от внутриутробной инфекции. Она определяется начиная примерно с 20 нед беременности и неуклонно растет до ее завершения. В амниотической жидкости выделен ряд веществ, которые в разной степени обеспечивают противомикробную активность. Удельное значение и степень активности каждого из них против различных видов бактерий и вирусов еще не уточнены. К ним относятся лизоцим, β -лизин, пероксидаза, трансферрин, иммуноглобулины, жирные кислоты и стероиды. Выделено еще одно вещество — низкомолекулярный пептид, действие которого, очевидно, зависит от наличия ионов цинка и подавляется фосфатами. После разрыва плодных оболочек эта защитная активность теряется, и риск внутриутробной инфекции плода возрастает, пока он остается в матке. Антибактериальная активность амниотической жидкости подавляется меконием.

У недоношенного ребенка все защитные факторы развиты относительно слабо и риск развития инфекции — при встрече ребенка с потенциальными патогенными факторами — относительно высок. В его костном мозге имеется сравнительно небольшой запас зрелых клеток, меньше нейтрофилов в крови, причем последние имеют ограниченную бактерицидную и хемотаксическую активность. Уровень комплемента сыворотки крови и иммуноглобулина G, перешедших от матери, ниже, чем у доношенного ребенка. Другие факторы, предрасполагающие к перинатальному сепсису, также часто связаны с недоношенностью (табл. 50). Инфекция у матери может привести к преж-

Т а б л и ц а 50. Перинатальный сепсис

Предрасполагающие факторы	Источник инфекции
Пренатальные и интранатальные факторы:	
<p>Материнские факторы:</p> <ul style="list-style-type: none"> Хориоамнионит Швы на шейке матки Преждевременное излитие вод Инфекция мочевых путей Недавнее половое сношение Влагалищное носительство вирулентных бактерий 	<p>Материнская флора (восходящая передача)</p>
<p>Факторы, связанные с родами:</p> <ul style="list-style-type: none"> Кесарево сечение Мониторное наблюдение за плодом с наложением электрода на кожу головки Пролонгированные или травматичные роды Искусственное вскрытие плодного пузыря 	<p>Материнская флора ± экзогенные организмы (восходящая или контактная передача)</p>
<p>Состояние ребенка:</p> <ul style="list-style-type: none"> Недоношенность Гипотрофия Врожденные аномалии 	<p>Материнская флора ± экзогенные организмы (восходящая или контактная передача)</p>
Постнатальные факторы:	
<p>Интенсивная терапия</p> <ul style="list-style-type: none"> Контакт с другими детьми Частые контакты с персоналом Инвазивные процедуры Лечение антибиотиками 	<p>Внешняя среда: другие дети, персонал, родственники (нозокомиальная инфекция)</p>

двухнедельным родам, а также быть причиной контакта ребенка с огромным количеством потенциально болезнетворных бактерий либо внутриутробно, либо во время родов. Внутриутробное инфицирование происходит из крови матери путем перехода через плаценту или путем ретроградного распространения из половых органов женщины.

Хориоамнионит и тяжелая (даже летальная) инфекция плода могут развиваться и при отсутствии признаков инфекции у матери при наличии целых плодных оболочек. Довольно часто отмечаются гистологические признаки воспаления оболочек, распространение которого, вероятно, ограничивается материнским иммунитетом. Между хориоамнионитом и преждевременными родами существует тесная связь, хотя ее механизмы еще не ясны. По имеющимся данным, токсины бактерий, возможно, сти-

мулируют активность матки либо непосредственно, либо через активацию синтеза простагландинов. Возможно также, что первичным поражением является нарушение физиологии матки, которое ведет к развитию патологической активности миометрия, а также открывает путь бактериальной инвазии, нарушая функциональные свойства плодных оболочек, хотя последние и остаются целыми. В некоторых случаях инфекция почти наверняка первична. Например, цервицит или воспаление плодных оболочек, расположенных непосредственно над цервикальным каналом, может ослабить нормальное сопротивление бактериальной инвазии и привести к более распространенному хориоамниониту. Это может иметь место на фоне шва на шейке матки и даже только при цервикальной недостаточности, незначительной травматизации, например при половом сношении, и (или) наличии таких особо вирулентных бактерий, как *Neisseria gonorrhoeae* или стрептококки группы В.

Риск инфицирования ребенка зависит от количества и вирулентности организмов, с которыми он вступает в контакт внутриутробно и во время родов, а также от длительности контакта и свойственной ребенку восприимчивости к инфекциям. Но даже тяжелый амнионит не всегда приводит к инфицированию плода. В то время как внутриутробная инфекция плода, как правило, очевидна при рождении или проявляется во время родов в виде «дистресса» плода, клиническое проявление инфекции, приобретенной ребенком во время родов, обычно отмечается через 48 ч после рождения. Восприимчивый к инфекциям недоношенный ребенок подвергается повышенному риску инфицирования еще и вследствие необходимости проведения интенсивного ухода, инвазивных диагностических и реанимационных процедур, частых контактов с персоналом, а также с другими детьми — все это повышает риск нозокомиальной инфекции.

Локализация инфекции

Локализация инфекции в организме ребенка зависит от вида возбудителя, а также от механизма и степени воздействия. Наиболее серьезные инфекции обычно принимают вид генерализованного сепсиса, проявляющегося в ряде неспецифических клинических симптомов (табл. 51). Несмотря на генерализованный характер заболевания, в клинической картине могут преобладать признаки местной инфекции.

Пневмония обычно проявляется в виде респираторного дистресса и развивается сама по себе или в рамках генерализованной инфекции. Ее часто трудно отличить от респираторного дистресс-синдрома (РДС) вследствие болезни гиалиновых мембран (БГМ). Она развивается чаще всего в первые несколько дней жизни или имеет место при рождении; это наиболее распространенное проявление инфекции, приобретенной внутриутробно вследствие проникновения в легкие инфицированных

Клинические:

Неустойчивость температуры: повышенная температура или гипотермия
Респираторный дистресс, приступы апноэ, цианоз
Вялость, раздражительность
Трудности с кормлением, рвота, понос, вздутие живота
Увеличение печени, желтуха
Сыпь — петехиальная, макулопапулезная

Лабораторные:

Нейтрофилия, нейтропения, повышенное отношение связанных форм к общему содержанию
Тромбоцитопения
Коагулопатия
Повышение СОЭ
Повышение общего IgM в сыворотке крови

околоплодных вод. Отличить инфекцию от других причин РДС помогают рентгенологическое и гематологическое исследования. В частности, значительное отклонение от нормы содержания нейтрофилов при увеличении доли незрелых связанных форм более вероятно при пневмонии, чем при БГМ. Более тяжелая форма РДС, чем это можно ожидать у сравнительно зрелого ребенка, также указывает на возможность инфекции. Культивирование крови может дать положительный результат даже при отсутствии очевидного генерализованного сепсиса. Возбудитель можно получить культивированием материала, аспирированного из эндотрахеальной трубки сразу после ее введения. При интерпретации значения агентов, выделяемых из более поздних культур, нередко возникают трудности, поскольку эндотрахеальная трубка быстро обсеменяется потенциально патогенной флорой, содержащейся в верхних дыхательных путях ребенка или в окружающей среде.

Бактериальный менингит также может быть проявлением генерализованного сепсиса; его специфические клинические симптомы немногочисленны. При менингите новорожденного редко встречаются очевидные симптомы поражения ЦНС, такие, как выбухание родничка, опистотонус, ригидность шеи и судороги. При подозрении на сепсис (табл. 52) всем детям следует производить исследование спинномозговой жидкости (СМЖ). Хотя развитие менингита может указывать на относительно хорошо развитую способность к локализации инфекции и связано с большей вероятностью выживания, чем генерализованная септицемия, менингит чреват значительным риском неврологических последствий. Относительно плохой прогноз наблюдается при очень высоком содержании лейкоцитов в СМЖ из поясничного отдела позвоночника ($> 10\,000$ /мкл; для бактериального менингита типичны величины порядка 2000—5000/мкл, см.

Таблица 52. Показатели спинномозговой жидкости у новорожденных

	Норма	Новорожденный	Бактериальный менингит	Асептический менингит
Лейкоциты (Л/мкл)	0—5	0—25	Несколько сотен, несколько тысяч	<25 — несколько сотен
Число полиморфноядерных форм, %	0	0—60	>80	<50
Эритроциты (Э/мкл)	0-немного	0-несколько сотен	0—несколько сотен	0 — несколько сотен
Отношение Л/Э ¹	<1 : 500	<1 : 500	≥ 1 : 500	>1 : 500
Глюкоза ² (ммоль/л)	>2,5	1,0—5,5	Ниже нормы (<50% уровня глюкозы крови)	Норма
Белок (г/л)	<0,4	<0,4—2,0 ³	Норма — выше нормы	Норма — выше нормы
Результаты культивирования или другая причина	Рост «загрязнителей» — редко		Бактерии, вирусы (напр., ЕСНО-вирус), внутрижелудочковое кровоизлияние	Бактерии (раннее или частичное лечение) Вирусы (энтеровирусы, простой герпес) Врожденная трансплацентарная инфекция ⁴
Другие методы исследования	—	—	Тесты на бактериальный антиген, напр., СГВ или эндотоксин	Сифилитическая серология (НИЛВБ)

¹ В норму входит и «травматическое подтекание»; может быть повышенной при высоком содержании лейкоцитов крови.

² Оценивается по отношению к уровню глюкозы в крови.

³ Сообщаются значения в широком диапазоне; у недоношенных отмечается более высокий уровень.

⁴ Например, краснуха, цитомегаловирус, токсоплазмоз, сифилис.

ниже), при развитии венитрикулита (определяемого по содержанию лейкоцитов — 50/мкл и более в желудочковой СМЖ) и при сохранении положительной культуры СМЖ более чем через 2—3 дня после начала лечения антибиотиками. Все эти факторы риска гораздо чаще встречаются при грамотрицательном менингите, чем при менингите, вызванном грамположительными бактериями. Патогенез бактериального менингита новорожденных неясен. У некоторых из наиболее часто встречающихся бактерий имеются сходные полисахаридные поверхностные антигены (например, *E. coli*, стрептококк группы В III типа, *L. monocytogenes* серотипа IV б), которые, очевидно, и определяют их особую вирулентность по отношению к центральной нервной системе. В тех случаях, когда бактериальный менингит развивается через некоторое время после рождения, инфекции может предшествовать гнойное воспаление среднего уха, которое часто не распознают, так как его клинические признаки у новорожденных не носят специфического характера.

Инфекция мочевой системы (ИМС) в неонатальном периоде отмечается нередко, особенно у недоношенных детей. Инфицирование происходит либо из мочевых путей, либо почки вовлекаются в генерализованный гематогенный инфекционный процесс. Чаще такая инфекция отмечается у мальчиков. Обтурационные анатомические аномалии мочевых путей имеются у 5% детей с инфекцией мочевой системы, особенно часто у мальчиков. С другой стороны, пузырно-мочеточниковый рефлюкс отмечается почти у 50% детей с такой инфекцией. При отсутствии лечения тяжелый рефлюкс может в детские годы привести к развитию рефлюксной нефропатии с прогрессирующим поражением почек, а впоследствии — к хронической почечной недостаточности. Симптомы ИМС у детей раннего возраста неспецифичны: у ребенка повышается температура, он раздражителен, плохо ест, не прибавляет в весе. Во всех случаях нарушения нормального развития диагноз инфекции следует исключать с помощью соответствующих методов культивирования. При наличии значительной бактериурии показано рентгенологическое исследование (после надлежащей терапии антибиотиками) с целью выявления корригируемых изменений, включая тяжелый рефлюкс. Как и в других возрастных группах, наиболее распространенным возбудителем бактериальной ИМС у новорожденных является кишечная палочка (*E. coli*).

Средний отит относится, пожалуй, к весьма распространенным причинам недифференцированных признаков сепсиса у новорожденных, но часто остается незамеченным. Для постановки диагноза требуется квалифицированное отоскопическое исследование с применением оперативного микроскопа для осмотра барабанной перепонки. Помимо неспецифических признаков сепсиса, к наиболее очевидным специфическим проявлениям относятся сниженная подвижность барабанной перепонки и признаки излития жидкости в среднее ухо. В одном из иссле-

дований при культивировании жидкости, полученной из среднего уха путем тимпаноцентеза, было показано, что наиболее распространенным возбудителем этого заболевания у детей в отделении интенсивной терапии явилась грамотрицательная флора — *E. coli* и *Staphylococcus aureus*. Инфекцию также могут вызывать гемолитические и зеленящие стрептококки и *Haemophilus influenzae*.

К проявлениям неонатального сепсиса относятся также кожные поражения (целлюлит или абсцесс), остеомиелит или септический артрит, абсцесс печени или других органов брюшной полости (часто связанный с катетеризацией пуповины или другими внутривенными процедурами) и абсцесс мозга.

Диагностика перинатального сепсиса

Прогноз при раннем развитии неонатального или внутриутробного сепсиса зависит от быстрого установления диагноза и раннего начала лечения. Выделение микроорганизма из обычных стерильных сред, например, крови, принимается за доказательство его роли как возбудителя инфекции. У некоторых новорожденных это сделать невозможно, — например, если мать получала во время родов антибиотики в связи с подозрением на внутриутробную инфекцию. При достаточной концентрации антибиотик попадает в кровь ребенка и мешает выделению патогенного организма; в других случаях инфекция локализуется только в легких. Так или иначе, выделение организма из культуры крови обычно занимает не менее 18 ч, а зачастую гораздо больше. Даже быстрые автоматизированные методики культивирования крови и серологическое исследование на бактериальные антигены требуют нескольких часов. Полную информацию, дающую ключ к природе безвредного организма (но безусловное доказательство), можно получить очень быстро — во время родов и даже до их начала. При преждевременном излитии вод или начале родов, при повышении температуры у роженицы, при измененных околоплодных водах берутся на исследование мазки из влагалища или шейки матки. В случае пренатальной инфекции или риска ее развития вскоре после рождения патогенный организм присутствует в половых путях и часто составляет преобладающую флору в мазке, окрашенном по Граму, а затем в культуре. Этот метод особенно полезен, если при окрашивании по Граму выявляются аэробные стрептококки или колиподобные бактерии, поскольку как те, так и другие являются наиболее вероятными возбудителями перинатального сепсиса. Перед назначением роженице антибиотиков у нее следует взять кровь на посев. Патогенная флора наблюдается в мазках с поверхности тела, а также в аспирате содержимого желудка и трахеи, взятом у ребенка вскоре после рождения. На эти культуры терапия антибиотиками не оказывает существенного влияния. Однако выделение микроорганизма из

указанного выше материала еще не подтверждает его роли в развитии инфекции, хотя, в зависимости от природы бактерии, может явиться косвенным признаком инфицирования. В тех случаях, когда сепсис развивается более чем через 48 ч после рождения, культуры флоры, взятой из этих участков, имеют меньшую диагностическую ценность, поэтому основное внимание следует уделять результатам культивирования крови, СМЖ и мочи. Наиболее вероятными «воротами» внутрибольничной инфекции являются пучок, внутривенные или внутриартериальные катетеры и эндотрахеальная наркозная трубка, но интерпретация результатов культивирования материала с этих участков может быть чрезвычайно затруднена, за исключением тех случаев, когда культивирование крови тоже дает положительные результаты.

Лабораторные исследования

Микроскопия и бактериальные культуры

Культура крови. Это исследование необходимо для правильного ведения случаев тяжелой инфекции. Кровь берут строго в асептических условиях из периферической вены или через катетер, введенный в вену или артерию пуповины (непосредственно после введения катетера). Кровь следует тут же посеять в один или несколько сосудов с подходящей жидкой средой для культивирования. Пуповинная кровь и кровь, взятая через постоянный внутренний катетер, часто бывает «загрязнена», что чрезвычайно затрудняет интерпретацию положительных результатов культивирования. Описан метод взятия капиллярной крови из пятки. Такая культура может быть относительно нечувствительной из-за небольшого объема крови, но при осторожном ее взятии (без «загрязнения» кожными элементами) этот метод является удовлетворительной альтернативой венепункции у маленьких детей.

При правильном взятии культуры крови рост одного вида бактерий в двух и более сосудах после непродолжительной инкубации (1—2 дня) обычно указывает на бактериемию. К сожалению, культуры крови грудных детей весьма часто бывают «загрязнены». На это может указывать природа организма (так, *Staphylococcus epidermidis*, *Propionibacterium acne* и дифтероиды представляют собой обычную кожную флору). Однако интерпретировать результаты следует с осторожностью, особенно в тех случаях, когда микроорганизм присутствует в нескольких культурах. Так, *Staph. epidermidis* может вызвать септицемию у грудных детей с артериальным или внутривенным катетером, а также другими пластмассовыми трубками *in situ*, как, например, при вентрикулоперитонеальном шунтировании. Иногда за дифтероид принимают *Listeria monocytogenes*. Грамотрицательные бактерии (энтеробактерии и *Pseudo-*

monas sp.) попадают в культуры из внешней среды — с поверхности катетеров и места их введения. Необходимо принимать особые меры предосторожности, чтобы это не происходило, так как та же самая флора способна вызывать септицемию у предрасположенных к ней детей, особенно уже получающих антибиотики. Часто кожа и слизистые оболочки детей при назначении им антибиотиков инфицированы *Candida albicans*, и этот организм может быть случайно занесен в культуру крови. Иногда он также вызывает диссеминированную инфекцию, требующую специфического лечения. Поэтому объяснить его наличие в культуре крови «загрязнением» необходимо с осторожностью. Иногда при внешнем отсутствии симптомов развивается истинная бактериемия; это касается, в частности, анаэробных бактерий, которые нередко можно выделить из культуры крови, взятой вскоре после рождения у детей, в дальнейшем хорошо развивающихся без специального лечения. Однако в большинстве случаев выделение бактерии, наличие которых нельзя объяснить «загрязнением» культуры, указывает на значительную инфекцию.

Спинномозговая жидкость (СМЖ). Даже при отсутствии очевидных признаков менингита важно исследовать СМЖ детей с подозрением на сепсис, поскольку вовлечение в процесс центральной нервной системы оказывает влияние на выбор и продолжительность терапии, а также на прогноз. Интерпретация содержания различных клеток и биохимических показателей СМЖ затрудняет тот факт, что для новорожденных в отличие от детей более старшего возраста нет четко определенных границ нормы (см. табл. 52). Установлено, что содержание лейкоцитов в СМЖ здоровых новорожденных детей бывает относительно высоким по сравнению с аналогичным показателем у детей более старшего возраста. Это различие особенно выражено в первые дни жизни, а также при недоношенности и в других группах повышенного риска, причем до 60% клеток составляют полиморфноядерные лейкоциты. При отсутствии менингита или других определяемых патологических состояний содержание лейкоцитов в СМЖ новорожденных может достигать до 20—30 в 1 микролитре (включая около 15 полиморфноядерных клеток на микролитр). У здоровых детей этот показатель за несколько недель жизни снижается до уровня, принятого за норму для детей более старшего возраста (т. е. 5—10 лейкоцитов/мкл и не более 1—2 полиморфноядерных клеток/мкл).

Уровень глюкозы в СМЖ у новорожденных может быть ниже нормального. Часто встречается гипогликемия, особенно у недоношенных детей, что находит отражение и в уровне глюкозы в СМЖ. Определение содержания глюкозы в крови следует проводить одновременно с поясничной пункцией, что позволяет установить величину отношения уровня глюкозы в СМЖ к ее содержанию в крови. Уровень глюкозы в СМЖ должен

составлять не менее 50—60% от одновременно определяемого уровня ее в крови. Содержание белка в СМЖ у недоношенных новорожденных обычно выше, чем у доношенных, причем и у тех, и у других оно может быть выше, чем у детей более старшего возраста. В первые несколько недель жизни оно постепенно снижается до нормальных величин.

При поясничной пункции нередко отмечается травматическое подтекание, которое затрудняет интерпретацию получаемых данных. Внутрижелудочковое кровоизлияние (ВЖК), встречающееся чаще всего у глубоконедоношенных детей, которые наиболее восприимчивы к сепсису, приводит к таким же изменениям СМЖ, что и бактериальный менингит при осложнении поясничной пункции травматическим кровоточением. Интерпретация результатов бывает особенно затруднена в тех случаях, когда для исследования удастся получить лишь очень небольшое количество СМЖ с примесью крови. Верхняя граница приемлемого в отсутствие инфекции соотношения — 1 лейкоцит на 500 эритроцитов с запасом на значительный гемолиз, размеры которого можно оценить по степени ксантохромии в супернатанте СМЖ. Однако через несколько дней после ВЖК (при дальнейшем развитии гемолиза и воспалительной реакции на наличие крови) отношение полиморфных клеток к эритроцитам может быть гораздо более высоким. Кроме того, повышенный клеточный метаболизм при воспалительной реакции может привести к значительному снижению уровня глюкозы и повышению уровня лактата в СМЖ, а оба эти изменения обычно наблюдаются при бактериальной менингите. Как кровь, так и воспаление приводят к увеличению количества белка в СМЖ. Поэтому при наличии в ней крови (кроме других находок, соответствующих инфекции) рекомендуется по возможности провести исследование для установления ВЖК с помощью ультразвукового сканирования или компьютерной томографии.

Бактериальный менингит у новорожденных, как и у больных более старшего возраста, обычно сопровождается наличием большого количества (часто многих тысяч) лейкоцитов, преимущественно полиморфных, повышенным уровнем белка и сниженным (или неопределяющимся) уровнем глюкозы в СМЖ. При наличии плеоцитоза следует исследовать на наличие бактерий окрашенный по Граму мазок осадка центрифугированной СМЖ. Для выделения бактерий СМЖ культивирует в специальной среде, включающей в себя обогащающий бульон. Если при наличии в СМЖ компонентов, типичных для бактериального менингита, выделить флору не удастся, это может быть следствием проведенной терапии антибиотиками. В таких случаях помогают исследования на бактериальные антигены или эндотоксин. Иногда изменения СМЖ, сходные с таковыми при бактериальном менингите, вызывают вирусный менингоэнцефалит; в этом случае при неудаче выделения микрофлоры

производят культивирование вирусов. Бактериальный менингит, вызванный исключительно анаэробными бактериями или другими условно-патогенными микроорганизмами, можно не диагностировать, если не выращивать соответствующие анаэробные культуры. В редких случаях бактериальный менингит имеет настолько стремительное течение, что на развитие полной картины воспаления не хватает времени. Несмотря на высокое содержание бактерий в СМЖ и даже ее мутность, содержание в ней лейкоцитов может быть довольно низким или нормальным.

Повышение содержания клеток в СМЖ при отрицательных результатах культивирования встречается у детей с генерализованным сепсисом или местным сепсисом другой локализации (мочевая система). Аналогично этому относительно небольшое повышение содержания клеток (до нескольких сотен) при увеличении содержания белка или без него встречается при врожденных инфекциях, в частности при краснухе, ЦМВ, токсоплазмозе и сифилисе даже в случае малосимптомного течения. Другая крайность — это наличие подобных «асептических» результатов исследования СМЖ, т. е. умеренно повышенного содержания лейкоцитов (преимущественно лимфоцитов) и повышенного уровня белка при нормальном уровне глюкозы при вирусном энцефалите новорожденных, вызванном, например, вирусом простого герпеса или энтеровирусами, или при генерализованном герпесе новорожденных. Последний клинически бывает неотличим от тяжелого бактериального сепсиса.

Моча. Если заболевание ребенка не носит серьезного характера, достаточно одной порции мочи, собранной с помощью специального детского коллектора, чтобы исключить инфекцию при отсутствии роста или низком содержании смешанных видов бактерий. При высоком их содержании для подтверждения требуется исследование мочи, полученной методом надлобковой аспирации из мочевого пузыря (НЛА) во избежание загрязнения. Если ребенок серьезно болен, предпочтение следует отдавать немедленной НЛА для ускорения диагностики и начала лечения. Мочу, полученную методом НЛА, можно послать в лабораторию (непосредственно в аспирационном шприце) на выращивание анаэробной культуры, что в некоторых случаях имеет диагностическую ценность. В принципе любая флора, выделенная из аспирированной мочи, независимо от количества, имеет диагностическое значение при условии исключения кожного (и иногда калового) загрязнения. Однако положительная культура вовсе не означает, что первичным очагом инфекции является мочевиная система, особенно при низком содержании бактерий, поскольку с мочой могут выделяться бактерии из крови. Когда мочевиная система действительно является местом первичной локализации инфекции, в моче, как правило, в увеличенных количествах присутствуют гнойные клетки.

Меконий. Микроскопическое исследование и культивирова-

ние мекония помогают диагностике при заражении, происшедшем внутриутробно или вскоре после рождения. В окрашенном по Граму препарате часто в большом количестве определяется возбудитель, в то время как обычно бактерии в нем отсутствуют или находятся в небольшом количестве.

Желудочный аспират. Жидкость, аспирированную из желудка вскоре после рождения, исследуют на наличие как бактерий, так и гнойных клеток. Высокое содержание последних (более 10 в поле зрения) указывает скорее на инфекцию матери, а не плода. В мазках определяются те бактерии, с которыми плод сталкивался во время родов и которыми он мог заразиться. Выделение бактерий из аспирата еще не свидетельствует об их причинной роли, но помогает определить вероятный патогенный фактор на фоне наличия клинических признаков инфекции.

Эндотрахеальный аспират. Из материала, аспирированного из эндотрахеальной трубки сразу после интубации трахеи, можно выделить возбудитель перинатальной пневмонии. После того как трубка находилась в трахее некоторый период времени, роль выделенных микроорганизмов интерпретировать труднее, т. к. возможна колонизация культивирования потенциальной патогенной флорой. Интерпретировать результаты культивирования следует с учетом клинических данных и природы выделенного микроорганизма. При определении возбудителя пневмонии не менее важную роль играет флора, выделенная из желудочного аспирата.

Прочие мазки. Выделению потенциально патогенной флоры помогают мазки, взятые из наружного слухового прохода, носа, паховой складки или пупка. Такие микроорганизмы обычно присутствуют на нескольких участках, особенно в тех случаях, когда ребенок внутриутробно или во время родов сталкивался с их высокой концентрацией. Означает ли наличие этих организмов в мазках колонизацию или инфекцию, зависит от интерпретации клинического состояния ребенка.

Выявление специфических бактериальных антигенов и эндотоксинов в жидких средах организма

Разработан целый ряд разнообразных серологических тестов для выявления наличия бактериальных антигенов в жидких средах организма — спинномозговой жидкости, сыворотке крови и моче — как средства быстрой диагностики инфекции. Основной возбудитель из группы болезнетворных организмов, выявляемых с помощью этих тестов, — стрептококк группы В (СГВ). Чаще всего используются методы иммуноэлектрофореза, латексной агглютинации и коагуляции, которые обладают высокой степенью чувствительности и специфичности к выявлению антигенов СГВ в жидкостях организма. Эти методики особенно эффективны в тех случаях, когда инфекция диагно-

стируется после приема антибиотиков. Выявляемый антиген у детей с бактериальным сепсисом чаще всего содержится в концентрированной моче. Для быстрой диагностики грамотрицательной инфекции используется лимулолизатный тест на бактериальный эндотоксин сыворотки крови или СМЖ, хотя технические трудности ограничивают его ценность.

Гистопатология и бактериология плаценты

Если при рождении ребенка возникает подозрение на внутриутробный сепсис, плаценту или ее препараты посылают на гистологическое исследование и культивирование, которые помогают подтвердить наличие плацентита и тип бактериального возбудителя. Перед тем как фиксировать плаценту в формалине, следует удалить кровь и жидкое содержимое половых путей, затем в асептических условиях взять срез с материнской поверхности и стерильными инструментами отделить из ее толщи участок на выращивание бактериальной культуры. Хотя выделение микроорганизмов из плаценты не является доказательством внутриутробной плацентарной инфекции, поскольку заражение могло иметь место во время родов, оно может служить дополнительным подтверждением при выявлении флоры в гистологических препаратах.

Гематологические исследования

На наличие инфекции указывает повышение или снижение содержания нейтрофилов по сравнению с возрастной нормой. У большинства инфицированных детей отношение незрелых или связанных форм к зрелым нейтрофилам превышает обычную величину. При тяжелой инфекции может иметь место выраженная нейтропения, на фоне истощения резерва нейтрофилов в костном мозге она свидетельствует о плохом прогнозе. Могут иметь место тромбоцитопения и в редких случаях другие проявления коагулопатии. Для диагностики неонатального сепсиса используют также данные СОЭ и так называемые острофазные показатели (С-реактивный белок и сывороточный гаптоглобулин).

Для установления точного диагноза неонатальной инфекции часто требуется сочетание клинических, бактериологических и гематологических данных. Результаты исследований становятся известны не сразу, поэтому часто детям, особенно недоношенным, с клиническими симптомами инфекции назначают эмпирическое лечение антибиотиками.

Специфические возбудители сепсиса новорожденных

За последние 40 лет изменились причины неонатального сепсиса. Когда-то распространенными возбудителями и перинатальной, и материнской послеродовой инфекции были гемолитиче-

ские стрептококки группы А. Ощутимые перемены в эпидемиологии этих микроорганизмов и употребление антибиотиков среди прочих причин привели к уменьшению их распространенности. С тех пор важнейшими возбудителями перинатального сепсиса, приобретаемыми, как правило, от матери, стали *Escherichia coli* стрептококки группы В (СГВ) и *Listeria Monocytogenes*. Их распространенность время от времени колеблется. СГВ в последнее десятилетие стали самым частым возбудителем сепсиса и почти таким же частым как *E. coli*, возбудителем менингита. *L. monocytogenes* встречается реже, но случаи заболевания отмечаются группами. Частой причиной сепсиса и перекрестной инфекции в отделениях новорожденных в пятидесятые годы был *Staphylococcus aureus*. На протяжении ряда лет он вытеснен различной грамотрицательной флорой, но вновь появился в отдельных местах как важный и часто высокорезистентный к антибиотикам нозокомиальный патогенный фактор.

Причины этих эпидемиологических сдвигов неизвестны; возможно, они связаны с естественной эволюцией вирулентности и патогенности организмов, социологическими факторами, переменами в практике здравоохранения, включая использование антибиотиков, реанимационные процедуры в отделениях интенсивной терапии и меры по борьбе с инфекцией.

Стрептококк группы В (*Streptococcus agalactiae*)

В настоящее время стрептококк группы В является наиболее частым возбудителем сепсиса новорожденных в большинстве стран мира. Инфекцию можно подразделить на две основные группы в зависимости от времени ее развития и источника инфицирования. «Рано наступающая» инфекция может начаться внутриутробно и ее симптомы проявляются во время родов или сразу после рождения. С другой стороны, контакт с микроорганизмами в родовых путях может вызвать инфекцию, которая становится клинически очевидной не более чем через 48 ч после рождения. Внутриутробная инфекция плода может развиваться в связи с хориоамнионитом вследствие длительного безводного промежутка, а иногда и на фоне целого плодного пузыря. Несмотря на гистологические признаки хориоамнионита, симптомы инфекции у матери иногда отсутствуют. Наиболее распространенным проявлением этой инфекции является пневмония в результате попадания в легкие инфицированных плодных вод, которая может привести к гибели плода, мертворождению или преждевременным родам с ранним развитием респираторного дистресс-синдрома при наличии других признаков сепсиса или без них. Респираторный дистресс у детей с пневмонией, вызванной СГВ, и клинически и рентгенологически имеет ту же картину, что и болезнь гиалиновых мембран. У недоношенных детей с РДС следует всегда брать материал для

посева на соответствующие возбудители. Выявить инфекционный процесс помогают гематологические и другие исследования. Имеются веские доводы в пользу назначения антибиотиков до получения результатов лабораторных исследований, т. е. состояние детей с сепсисом, обусловленным СГВ, может резко ухудшиться, после чего заболевание отличается стремительным течением с высокой смертностью (около 50%), особенно при задержке с лечением.

Поскольку лечение диагностированной «рано наступающей» инфекции связано с большими трудностями, делались попытки выявить группы повышенного риска путем массового обследования беременных на влагалищное бациллоносительство СГВ. Известно, что у 5—20% женщин стрептококк В находится во влагалище и довольно часто — в кишечнике. Частота бациллоносительства колеблется в различных популяциях и зависит от половой активности и социально-экономического статуса женщин. Установлено, что бациллоносительство носит хронический, упорный характер лишь у части женщин с положительными влагалищными мазками. Хотя в некоторых случаях стрептококк самопроизвольно исчезает из влагалища, искоренить хроническое бациллоносительство оральными антибиотиками очень трудно. Это, вероятно, объясняется тем, что в кишечнике часто содержится резерв СГВ, а также тем, что он передается половым путем. По имеющимся данным, инфекцию новорожденного можно предотвратить или изменить ее течение введением пенициллина матери во время родов или ребенку вскоре после рождения. Имеются теоретические возражения против массового профилактического назначения антибиотиков всем новорожденным; более логично было бы назначать лечение только тем детям, у матерей которых установлено носительство инфекции. Этот подход требует массового обследования беременных на бациллоносительство, что, вероятно, еще неосуществимо в широких масштабах. Неясен срок обязательного взятия мазков во время беременности, поскольку влагалищное бациллоносительство может носить периодический характер. Кроме того, выраженная инфекция развивается только у небольшой части (1—2%) детей, матери которых в момент родов являлись носителями этого возбудителя. Обязательное обследование и профилактика, вероятно, нецелесообразны до появления новых данных, позволяющих выявлять группы повышенного риска.

Частота возникновения инфекции СГВ у новорожденных, очевидно, связана с отсутствием материнских IgG-антител к соответствующему серотипу. В будущем, наверно, можно будет с помощью определенных серологических методов выявлять матерей, дети которых относятся к группе высокого риска. Это будет способствовать проведению в данной группе более эффективных и рациональных профилактических мероприятий. Высказывалось также предположение о возможности проведе-

ния вакцинации женщин с низким уровнем антител к СГВ до беременности. В настоящее время ведутся исследования по созданию подходящей вакцины. Скорее всего это будет поливалентный полисахаридный препарат, содержащий антигены всех пяти серотипов СГВ (любой из них вызывает «рано наступающий» сепсис). Для осуществления этой задачи необходимо решить ряд практических и теоретических вопросов. Во-первых, высказано предположение, что у некоторых женщин имеется генетически обусловленная неспособность продуцировать IgG-антитела к ряду полисахаридных антигенов. Во-вторых, известно, что серотип-специфические антигены СГВ перекрестно реагируют с групповыми антигенами крови. Таким образом, в ответ на иммунизацию у женщины может повыситься уровень изоагглютининов системы АВ0, что повышает риск гемолитической болезни новорожденного вследствие несовместимости по этой системе.

«Рано наступающую» инфекцию СГВ вызывает один из пяти известных серотипов (IA, IB, IC, II или III), которые почти всегда соответствуют серотипу матери. Однако с СГВ III типа чаще связана поздняя инфекция, хотя относительная частота разных серотипов колеблется в разных районах мира. Заболеваемость «поздно наступающей» инфекцией не зависит от влагалищного бактерионосительства у матери. В связи с этим высказано предположение, что инфекция приобретается после рождения либо при глоточном бактерионосительстве у родителей или других людей, вступающих с ребенком в контакт, либо при нозокомиальном распространении инфекции в отделении новорожденных. Хотя «поздно наступающая» инфекция СГВ обычно начинается в первые недели жизни, к инфицированию этим организмом относительно восприимчивы дети в возрасте до одного года. Самым распространенным проявлением тяжелой «поздно наступающей» инфекции является менингит. Возможно, что в данном случае проявляется способность детей более старшего возраста локализовать инфекцию более успешно, чем это имеет место у недоношенного ребенка. В данном случае болезнь может не иметь столь угрожающего течения, но она нередко приводит к отдаленным последствиям, особенно при несвоевременно начатом лечении.

При исследовании традиционными методами СГВ практически всегда чувствительны к пенициллину и ампициллину. Однако пенициллин, как показали исследования, убивает стрептококк *in vitro* относительно медленно, по сравнению с его действием на другие чувствительные к нему микроорганизмы, и реакция на лечение пенициллином может быть довольно слабой. В тяжелых случаях предлагают сочетанное применение больших доз бензилпенициллина (200 000—250 000 ЕД/кг/сут) или ампициллина (200 мг/кг/сут) с аминогликозидом (например, с гентамицином), учитывая их синергичное действие. Несмотря на эффективное лечение антибиотиками, смертность от инфек-

ции СГВ остается высокой; поэтому предлагают и такие меры, как заменное переливание крови. В будущем возможным дополнительным методом лечения представляется введение гипериммунной сыворотки или иммуноглобулина человека. Последний, как установлено, содержит умеренный и, вероятно, обладающий защитным действием уровень антител против всех пяти серотипов СГВ. При тяжелой нейтропении детям производят переливание облученных гранулоцитов с иммуноглобулином или без него, что, как показывает практика, значительно улучшает прогноз. Тем не менее путь к снижению заболеваемости и смертности от этой инфекции заключается в ее профилактике и ранней диагностике.

Кишечная палочка (*Escherichia coli*)

Кишечная палочка также является важной причиной неонатального сепсиса. Колонизация организма ребенка этим возбудителем во время родов или вскоре после рождения встречается очень часто. Считается, что восприимчивость новорожденных к заражению кишечной палочкой и другой грамотрицательной флорой обусловлено частично отсутствием IgM-антител, которые обычно обеспечивают защитное действие путем опсонизации бактерий, но не проникают через плаценту из крови матери. Здесь играют роль и другие, связанные с незрелостью, факторы трансплантационного иммунитета, однако основным фактором вирулентности неонатальной инфекции очевидно, является антиген К — поверхностный полисахарид, способствующий прилипанию бактерий и обеспечивающий сопротивляемость фагоцитозу в отсутствие специфических опсонизирующих антител. Антиген К1 чаще всего выявляется при неонатальном менингите и некоторых других видах инфекции, вызванной кишечной палочкой. Хотя при сепсисе и менингите новорожденных могут отмечаться и другие К-серотипы, антиген К1 выявляется при более тяжелой форме заболевания. Его часто определяют в кишечной палочке, выделенной из желудочно-кишечного тракта и половой системы взрослых женщин. В настоящее время представляется вероятным, что материнский иммуноглобулин G против К-антигена кишечной палочки, проникшей через плацентарный барьер, может обладать защитным действием. Отсутствие таких антител, возможно, представляет собой основной фактор риска развития инфекции в очень малочисленной группе встретившихся с ней детей. Таким образом, патогенез заболевания, обусловленного кишечной палочкой, вероятно, аналогичен такому при инфекции СГВ.

Септицемия, связанная с кишечной палочкой, может иметь место и при отсутствии менингита; в некоторых случаях источником инфекции являются мочевые пути. Кишечная палочка у новорожденных, как и в других возрастных группах, гораздо чаще, чем другие микроорганизмы, является причиной изолиро-

ванного поражения мочевых путей, независимо от того, имеют ли место изменения мочевой системы.

Большинство разновидностей кишечной палочки, выделенных из организма новорожденных, чувствительны ко многим антибиотикам, включая ампициллин. Однако при постановке на основании окрашивания по Граму первоначального диагноза грамотрицательного менингита нельзя исключать и наличия других, более стойких, грамотрицательных бактерий. До недавнего времени в начале лечения применяли сочетание пенициллина (при невозможности исключить стрептококковый менингит) или ампициллина, гентамицина (или другого аминокликозида) и хлорамфеникола. Поскольку аминокликозиды плохо переходят через гематоэнцефалический барьер, то при менингите их можно вводить в желудочки мозга, особенно при наличии вентрикулита и (или) резистентности организма к ампициллину. Хлорамфеникол достигает в СМЖ такого же уровня, как и в сыворотке крови, но реакция грамотрицательного менингита на лечение хлорамфениколом зачастую менее удовлетворительна, чем можно было бы ожидать, исходя из активности антибиотика *in vitro*. Его введение недоношенным детям осложняется возможным риском токсического действия и техническими трудностями, связанными с определением его уровня в сыворотке крови, особенно при одновременном применении других антибиотиков.

В последнее время появился ряд сообщений об успешном лечении грамотрицательного менингита лишь внутривенным введением таких новых β -лактамных антибиотиков, как моксалактам, цефотаксим и цефуроксим. Эти вещества проникают через гематоэнцефалический барьер и достигают в СМЖ терапевтического уровня. Они более активно, чем ампициллин, действуют на грамотрицательные бактерии; устойчивы к воздействию грамотрицательных β -лактамаз, спектр их действия охватывает многие высокорезистентные грамотрицательные бактерии, включая некоторые виды *Pseudomonas species*. Однако весьма вероятно, что эти антибиотики не вытесняют пенициллин из комплексного лечения стрептококкового менингита. Кроме того, они не действуют на моноцитогенную листерию. Однако по отдельности или в сочетании с внутривенным введением аминокликозидов один из этих препаратов, вероятно, придет на смену менее эффективным и потенциально токсичным схемам лечения грамотрицательного менингита. Сочетание с аминокликозидом явится эффективным методом терапии септицемии, обусловленной кишечной палочкой.

Моноцитогенная листерия (*Listeria monocytogenes*)

Листерииоз сравнительно редко вызывает сепсис новорожденного. Отметим, что хотя большинство случаев этого заболевания носят спорадический характер, описаны также груп-

повые случаи и эпидемии в некоторых регионах, в том числе в ГДР, Южной Африке, Новой Зеландии, Швеции и совсем недавно в Западной Австралии. Чаще болезнь развивается в летние месяцы.

Моноцитогенная листерия — грамположительная палочка, которую обычно нетрудно выделить из культуры крови в обычной среде. По непонятным причинам она иногда не дает первоначального роста в культуре СМЖ, даже если она выявляется в окрашенных по Граму мазках. Выделить ее легче при замораживании СМЖ на ночь перед посевом в соответствующую среду. Для выделения ее из образцов, содержащих смешанную флору, можно использовать холодовое обогащение, поскольку в отличие от большинства болезнетворных бактерий она довольно хорошо размножается при температуре 4 °С. Однако для оптимального получения листерии из смешанных культур требуются также и избирательные среды. В мазках из половых путей и даже в культурах крови листерию можно ошибочно принять за дифтероиды, если возможность листериоза при этом не подозревается. В мазках из СМЖ она сравнительно легко обесцвечивается и ее можно принять за грамтрицательные микроорганизмы. После выделения из культуры распознать листерию нетрудно. Описан ряд различных серотипов, из которых лишь немногие вызывают заболевание. Как и в других случаях, вирулентность листерии связана с типоспецифическими поверхностными антигенами, особенно при менингите.

Происхождение листериоза у человека вызывает споры. Листерия — известный и довольно распространенный возбудитель у животных; он поражает различные виды, включая домашних животных. Инфекцию человека можно проследить до конкретного контакта с животным очень редко, и, хотя у человека и животного фигурируют похожие патогенные серотипы, заболевание у них встречается в разное время года. В настоящее время стало ясно, что моноцитогенная листерия широко распространена в окружающей среде и почве, а также в организме людей-переносчиков. С помощью избирательных сред для выделения этого организма из смешанной флоры, установлено, что в некоторых районах листерии содержатся в кале у 10—15% здоровых взрослых людей и примерно у 40% беременных женщин. Таким образом, наиболее вероятный источник заражения у человека — бессимптомное бациллоносительство или собственная кишечная флора больного.

Моноцитогенная листерия обладает относительно низкой вирулентностью. Инфекция развивается в большинстве случаев у лиц с подавленным иммунитетом, в том числе у беременных и новорожденных. Новорожденный обычно инфицируется путем восходящей передачи, хотя «поздно наступающая» инфекция может быть получена от здоровых переносчиков и из внешней среды. В литературе описана эпидемия листериоза у новорожденных, инфицированных в больнице. Внутриутробной ин-

фекции обычно предшествует неспецифическое повышение температуры у матери; предполагается, что трансплацентарное заражение происходит во время бактериемии, наблюдающейся у женщины. Однако часто имеются указания на хориоамнионит, эндометрит и пневмонию новорожденного, что дает основания предположить, что восходящей инфекции предшествует колонизация половой системы, вслед за которой у беременной развивается бактериемия. Заболевание у беременной носит обычно неспецифический характер и сопровождается повышением температуры, недомоганием, миалгией и головной болью. В литературе сообщалось о случаях, когда диагноз листериоза у беременной удавалось поставить рано (на основании положительного роста в культуре крови), беременной женщине проводилось успешное лечение, очевидно, еще до серьезного поражения плода, и таким образом беременность удавалось продолжить. Чаще же при этом заболевании имеют место преждевременные роды и(или) преждевременное излитие вод. Во время родов часто отмечается дистресс плода с брадикардией и наличие мекония в околоплодных водах. Заболевание ребенка может быть очевидным при рождении или его клинические признаки проявляются через несколько часов. При заражении ребенка во время родов симптомы заболевания появляются обычно через 2—5 сут. Как и при инфекции СГВ, в любое время в течение первых нескольких месяцев жизни может развиваться «поздно наступающая» инфекция, которая обычно проявляется менингитом. К патологическим изменениям при листериозной инфекции новорожденных (известной также под названием «детский септический гранулематоз») относятся многочисленные гранулемы, разбросанные по различным органам, включая печень, селезенку, легкие, кожу и головной мозг (при наличии менингита или без него). Кроме генерализованных неспецифических признаков сепсиса, у ребенка вследствие образования кожных гранулем может отмечаться довольно характерная папулезная сыпь. Широким распространением гранулем объясняется также высокая частота гепатоспленомегалии и судорог, которые могут иметь место даже при отсутствии менингита. В последние годы прогноз при листериозе значительно улучшился. Смертность при нем колеблется от 50 до 20% и менее. Смертельный исход чаще встречается у недоношенных детей; у детей более крупных и при «поздно наступающей» инфекции он маловероятен, если лечение начинается рано. Последствиями заболевания является гидроцефалия и умственная отсталость, однако во многих случаях можно ожидать полного выздоровления ребенка.

Хотя моноцитогенная листерия и чувствительна *in vitro* к широкому спектру антибиотиков, включая пенициллин, установлено, что оптимальный клинический эффект можно получить сочетанием бензилпенициллина или ампициллина с гентамицином. Это сочетание и рекомендуется для лечения листериоза.

Анаэробные бактерии

Количество анаэробных бактерий во влагалище в процессе несложившейся беременности все время падает, однако после разрыва плодных оболочек быстро возрастает. При отсутствии других, более вирулентных, возбудителей хориоамнионит, связанный с длительным безводным промежутком или наличием шва на шейке матки, скорее всего вызывает анаэробные бактерии (обычно несколько разных видов). В отличие от СГВ они вряд ли способны к инвазии через целые плодные оболочки при отсутствии местной недостаточности защитных механизмов. Подозрение на внутриутробную инфекцию должно возникнуть при неприятном запахе околоплодных вод, родившегося ребенка или плаценты. Несмотря на признаки инфекции у матери, поражение ребенка бывает не очень выраженным и лечение антибиотиками оказывает быстрый эффект. Довольно часто анаэробы выделяют из культуры крови недоношенных детей, особенно в тех случаях, когда кровь берут из пуповины сразу после рождения. Из одной пробы могут быть выделены несколько различных видов анаэробов. Зачастую трудно определить, указывает ли это на септицемию, кратковременную бактериемию в связи с родовой травмой или «загрязнение» с кожи или пуповины. Повторить результаты культивирования в последующих посевах удается редко и большинство анаэробов растут только в одном из двух сосудов лабораторного комплекта. Если ребенок не получает антибиотиков и чувствует себя по-прежнему хорошо, можно думать о кратковременной бессимптомной бактериемии. Именно она, вероятно, и имеет место у большинства детей с положительными анаэробными посевами крови. В литературе сообщалось о случае бессимптомной анаэробной бактериемии после надлобковой аспирации из мочевого пузыря.

Хотя серьезные или угрожающие жизни анаэробные инфекции у новорожденных встречаются редко, в литературе описано несколько случаев менингита, вызванного *Bacteroides fragilis*. Эту возможность следует учитывать у детей с симптомами бактериального менингита и отсутствием роста в культурах СМЖ. Хотя в обычной практике исследования культуры СМЖ на анаэробную флору не производятся, при подозрении на анаэробный менингит рекомендуется посев на обогащающий бульон.

Анаэробное культивирование из материала поверхностных мазков обычно также не производится, однако гной, аспирированный из абсцесса, собирают и отправляют в лабораторию в сосуде без доступа воздуха (например, в шприце) для анаэробного культивирования. Имеются сообщения о выделении *B. fragilis* в гное из абсцесса на коже головки ребенка, развившегося в месте наложения электрода.

B. fragilis — относительно вирулентный капсулированный анаэроб; единственный из вызывающих инфекцию анаэробов он резистентен к пенициллину и большинству цефалоспоринов. Анаэробные грамположительные кокки (пептококковая и пептострептококковая флора) чаще являются возбудителями анаэробной инфекции половой системы и бактериемии новорожденных; они чувствительны к пенициллину. Практически на все анаэробные бактерии, включая *B. fragilis*, действует хлорамфеникол, но, несмотря на чувствительность *in vitro* и высокий уровень в СМЖ, в некоторых случаях бактериоидного менингита лечение им оказалось безуспешным. При таких (а возможно, и других) серьезных анаэробных инфекциях новорожденных препаратом выбора является метронидазол. Однако применять его следует с осторожностью и строго по показаниям, поскольку об отдаленных последствиях его применения у маленьких детей известно очень мало и нельзя полностью исключить его возможное канцерогенное действие.

Генитальные микоплазмы

Mycoplasma hominis и *Ureaplasma urealyticum* присутствуют в нормальной влагалищной флоре соответственно примерно у 10—20% и 50—70% женщин. Оба вида выделяются при различных мочеполовых инфекциях; вместе или по одиночке они, вероятно, имеют отношение к повторным выкидышам, бесплодию, преждевременным родам, гипотрофии плода и мертворождению. *M. hominis* является относительно распространенной причиной послеродовой инфекции, а также называлась в качестве причины внутриутробной смерти плода. Весьма вероятно, что она играет роль и в перинатальной инфекции, и возможно, при тех же условиях, что и анаэробы. Однако для выделения генитальных микоплазм требуются специальные культуральные среды; в связи с этим при изучении причин сепсиса новорожденных эти исследования в рабочем порядке делают нечасто.

Campylobacter species

Campylobacter species (ранее обозначавшиеся как фетальный вибрион и другие родственные ему вибрионы) уже много лет признаются в качестве нетипичных возбудителей инфекции у матери и новорожденного. *C. jejuni* — один из наиболее распространенных возбудителей бактериальной диареи. В литературе описаны вспышки вызванной *C. jejuni* диареи у новорожденных, инфицированных в больнице. Эпидемиологию инфекций, вызванных *Campylobacter*, сравнивают с эпидемиологией листериоза, и вполне вероятно, что они вызывают перинатальный сепсис, включая менингит, чаще, чем это принято считать. Хотя *Campylobacter sp.* хорошо растут в большинстве сред культуры крови, для выделения их из СМЖ требуется культивирование в специальных условиях.

Другие аэробные стрептококки

Стрептококки группы А, некогда основной возбудитель инфекции в послеродовом периоде, в настоящее время выделяется из половых путей матери и передаются детям от других переносчиков лишь в редких случаях. Необъяснимое снижение общей распространенности и тяжести стрептококковых инфекций группы А началось в сороковых годах, еще до широкого применения пенициллина. Эти микроорганизмы по-прежнему чувствительны к пенициллину и, хотя у новорожденного их выделяют нечасто, все еще способны вызывать серьезные заболевания. Тяжелый сепсис новорожденных, сходный по своей клинической картине с инфекцией, обусловленной СГВ, вызывают и другие гемолитические стрептококки, принадлежащие к группам С и D. Из половых путей их выделяют редко, но если они присутствуют, то ведут себя подобно стрептококкам группы В.

Стрептококки группы D (СГD) в целом не обладают гемолитическими свойствами. Они часто присутствуют в каловой и реже во влагалищной флоре. Хотя они могут вызывать инфекцию мочевых путей и эндокардит, в остальном их принято считать относительно низковирулентными. Однако в некоторых медицинских учреждениях СГD занимают третье место (после СГВ и кишечной палочки) по частоте вызывания сепсиса новорожденных, который клинически протекает аналогично заболеванию, вызванному СГВ. К стрептококкам группы D относятся несколько разных видов, которые разделяются на энтерококковые (в том числе *S. faecalis* и *S. faecium*) и неэнтерококковые (*S. bovis* и *S. equinus*) подгруппы. В большинстве лабораторий обычно не производят дифференциацию этих видов, но в последнее время стало ясно, что неэнтерококковая группа чаще является причиной развития инфекции. Неэнтерококки отличаются от энтерококков тем, что их гораздо реже выделяют из нормальной желудочно-кишечной и генитальной флоры человека и тем, что они чувствительны к пенициллину. Энтерококковые инфекции требуют лечения ампициллином (или амоксициллином) или сочетанием пенициллина с аминогликозидами. Поэтому, если при подозрении на инфекцию у ребенка выделяют стрептококки группы D, важно определить их чувствительность к антибиотикам и (или) установить их вид, чтобы обеспечить правильный выбор терапии и получить больше информации об эпидемиологии этого вида инфекции.

Candida albicans

Во влагалище часто находят дрожжевую флору, в котором самым распространенным видом является *Candida albicans*. Хотя ее наличие часто не вызывает симптомов, обычная для нее

патология, особенно у беременных, — это характерный кандидозный кольпит. Относительное увеличение популяции дрожжей во влагалище обусловлено гормональными изменениями во время беременности; терапия антибиотиками широкого спектра действия только усугубляет его. У детей колонизация *C. albicans* происходит при рождении. Молочница, поражающая слизистые оболочки и кожу (особенно полости рта и промежности), представляет собой довольно распространенное (5%), но, как правило, легкое осложнение. Иногда *C. albicans* выделяют из желудочного аспирата или поверхностных мазков у недоношенных детей, особенно у родившихся после длительного безводного промежутка в родах. Отмечено несколько случаев врожденного системного или кожного кандидоза.

Чаще же системный кандидоз развивается через некоторое время после рождения. Хотя он не получил еще большого распространения, его все чаще диагностируют у недоношенных детей с низкой массой тела; обычно он обусловлен продолжительным лечением антибиотиками широкого спектра действия, парентеральным питанием и применением полиэтиленовых внутривенных катетеров. По своим ранним клиническим проявлениям системный кандидоз сходен с бактериальным сепсисом. При этом заболевании может наблюдаться ряд осложнений, в частности менингит, артрит или остеомиелит. При внимательном офтальмоскопическом исследовании могут выявляться внутриглазные поражения. На вид это пушистые белые хлопья (как грибковые колонии), прикрепленные к сетчатке глаза или плавающие в жидкости стекловидного тела; может наблюдаться диффузное помутнение стекловидного тела вследствие воспаления.

Диагноз системного кандидоза обычно основывается на выделении *C. albicans* из культуры крови. У зараженных детей часто отмечается выраженная колонизация *C. albicans*, в связи с чем бывает трудно отличить истинную кандидемию от «загрязнения» культуры крови кожной флорой. С другой стороны, после преходящей невыявленной кандидемии может развиваться распространенный висцеральный кандидоз. У детей, умерших от кандидоза, на вскрытии часто обнаруживают распространенные гранулемы во многих органах, включая легкие, мозг и почки. Специфическое противогрибковое лечение кандидоза заключается в применении суспензии нистатина или мази при поражении слизистых оболочек и кожи. Применяется также внутривенное введение амфотерицина В с добавлением 5-фтороцитозина (5ФЦ) или без него. Последний препарат не должен применяться отдельно, так как *C. albicans* нередко обладает резистентностью к 5ФЦ или приобретает ее в процессе лечения. Если выделенные организмы чувствительны к 5ФЦ, его применение в сочетании с амфотерицином В позволяет назначать его в меньших дозах и таким образом снизить риск развития нефротоксических побочных действий.

Другие возбудители

Иногда во влагалище находят бактерии, которые являются возбудителями заболеваний других систем организма. К ним относятся *Strep. pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* типа «b» и *Neisseria meningitidis*. Эти микроорганизмы иногда вызывают сепсис у матери (обычно в послеродовом периоде) или у новорожденного (включая пневмонию и менингит). Они могут быть также причиной конъюнктивита или среднего отита у грудных детей и у детей более старшего возраста, от которых могут заразиться другие дети в больничных отделениях новорожденных.

Нозокомиальные и другие инфекции из «нематеринских» источников

Новорожденные дети, особенно недоношенные, какое-то время после рождения остаются восприимчивыми к инфекциям. Хотя СГВ, кишечную палочку и моноцитогенную листерию ребенок может получить и не от матери, обычными возбудителями нозокомиальной, или «поздно наступающей» инфекции являются золотистый стафилококк и различная грамотрицательная флора, относительно устойчивые к антибиотикам. Наиболее распространенными проявлениями этой инфекции являются легкая форма сепсиса, конъюнктивит, раневая инфекция и гнойнички, особенно у более зрелых детей. У здоровых доношенных новорожденных инфекционная заболеваемость весьма низка (менее 1 %) и ее дальнейшему снижению может способствовать содержание ребенка после рождения в одной палате с матерью, которая по мере возможности возьмет на себя уход за ним. Это снижает риск воздушно-капельной передачи инфекции и ее непрямого переноса руками медицинского персонала. Как показала практика, обязательная профилактическая дезинфекция кожи гексахлорофеном привела к значительному снижению частоты стафилококковой колонизации и риска перекрестного заражения в отделениях новорожденных.

У недоношенных детей и детей, принадлежащих к группам повышенного риска, частота нозокомиальной инфекции сравнительно высока (от 10 до 40% в зависимости от обстоятельств). Кроме повышенной восприимчивости к инфекции в связи с незрелостью, эти дети в большей степени соприкасаются с потенциальными возбудителями в результате перекрестной инфекции, так как нуждаются в госпитализации и частом контакте с медицинским персоналом. Воротами для проникновения инфекции являются внутривенные катетеры, эндотрахеальная трубка и другие инвазивные лечебные, диагностические и хирургические процедуры. Септицемия и менингит, вызванные внутрибольничными возбудителями, плохо поддаются лечению из-за их резистентности к антибиотикам, поэтому и прогноз в этих случаях неблагоприятный.

Давно известно, что новорожденные особенно восприимчивы к колонизации золотистым стафилококком. Особенно много хлопот это принесло в пятидесятые-шестидесятые годы, когда необычайно вирулентный и патогенный фенотип (80/81) вызвал в Австралии пандемии инфекций, распространявшихся в больницах и общественных местах, источником которых, вероятно, являлись отделения новорожденных. Этот возбудитель отличался резистентностью к большинству имевшихся антибиотиков. У новорожденных обычно отмечался кожный сепсис, но довольно часто встречались и более серьезные формы — септицемия, пневмония и остеомиелит. Эти вирулентные стафилококки были со временем вытеснены более слабыми штаммами, что вместе с другими факторами, включая совершенствование мер по борьбе с инфекцией, привело к снижению роли стафилококков как основного возбудителя нозокомиальной инфекции в отделениях новорожденных. К сожалению, в последнее время появился ряд сообщений о повышении частоты перекрестной инфекции и бактериальной инвазии, вызванных полирезистентным *Staph. aureus*. В некоторых случаях он, очевидно, менее вирулентен, чем штаммы, вызывавшие эпидемии в прошлом, поскольку выраженные формы заболевания у недоношенных детей встречаются редко. Однако успехи интенсивной терапии привели к выживанию большого числа детей с очень низкой массой тела, а также других категорий ослабленных детей, которые составляют группу риска развития инфекции, вызываемой этими организмами. Во многих случаях они резистентны к большинству имеющихся в настоящее время антибиотиков, в том числе к β -лактамам, большинству аминогликозидов и хлорамфениколу. Единственным антибиотиком, обеспечивающим надежную защиту при полирезистентном золотистом стафилококке, является ванкомицин — относительно токсичный препарат, который раньше для лечения недоношенных детей широко не применялся. В связи с этим его отдаленные токсические побочные действия еще неизвестны. В тех отделениях новорожденных, где указанный вид стафилококка носит эндемический характер, необходимой мерой представляется включение ванкомицина в схему терапии антибиотиками при подозрении на «поздно наступающий» сепсис, которую следует начинать до получения из лаборатории результата бактериальной культуры.

До недавнего возрождения золотистого стафилококка в качестве важного потенциального возбудителя воспалительных заболеваний наиболее вероятной причиной нозокомиальной инфекции были (и до сих пор в большой степени остаются) различные грамотрицательные бактерии. Как и кишечная палочка, заражение которой обычно происходит путем не прямых контактов с другими лицами, инфекцию у восприимчивых к ней детей могут вызвать и некоторые «средовые» организмы: *Klebsiella*, *Enterobacter*, *Citrobacter*, *Serratia*, *Pseudomonas* и *Flavobacterium species*. Эти организмы широко распростране-

ны во внешней среде отделений новорожденных, в раковинах, увлажнителях респираторов и кюветзах и переносятся обычно на руках персонала или на загрязненной инструментации. Они внедряются в кишечник, на кожу или в носоглотку детей, особенно на фоне лечения антибиотиками. Эти микроорганизмы иногда приобретают высокую степень резистентности к антибиотикам, так что при развитии тяжелой формы инфекции добиться хорошего терапевтического эффекта бывает трудно. В ряде работ показано, что распространенность резистентности к антибиотикам в средовой флоре, в частности среди грамотрицательных организмов, связана с широтой применения антибиотиков в данной больнице. Поэтому очень важно назначение антибиотиков строго по показаниям на возможно более короткое время и только после получения соответствующего материала для культивирования. В некоторых случаях целесообразно, вероятно, ограничить применение некоторых антибиотиков (например, новейших аминогликозидов и β -лактамовых препаратов), оставив их только для тех случаев, когда нет подходящего альтернативного метода лечения, и таким образом ограничить риск дальнейшего развития резистентности к антибиотикам. Распространение этой флоры в рамках отделений новорожденных можно предотвратить строгим соблюдением мер по борьбе с инфекцией, в частности мытьем рук, уходом за инструментацией, используемой при внутривенных процедурах, с целью предотвращения местной инфекции и заражения. Важной является также тщательная стерилизация или дезинфекция респираторов, наркозных трубок, увлажнителей и другого оборудования многоразового использования.

Роль эпидермального стафилококка (и, возможно, других коагулазоотрицательных стафилококков) в генезе септицемии новорожденных оценить трудно. Этот организм очень часто «загрязняет» культуры крови и даже дает видимый рост за 24—48 ч в нескольких сосудах или комплектах сред культуры крови. Не вызывает сомнения тот факт, что он может вызывать потенциально серьезное заболевание у недоношенных детей, особенно при наличии постоянного инородного тела (например, внутрисосудистого катетера). При интерпретации результатов культивирования следует учитывать тщательно проанализированные клиничко-лабораторные данные. Эпидермальный стафилококк часто бывает относительно резистентным к антибиотикам. В связи с этим для лечения серьезных инфекций может потребоваться ванкомицин.

Диарея новорожденных

Диарея — частый симптом у детей раннего возраста. Это потенциально серьезное состояние, поскольку обезвоживание организма может произойти очень быстро, а частота продолжительных симптомов, включая отсутствие прибавки массы тела

и хроническую диарею, довольно высока. Эпидемиология инфекционной диарей новорожденных различна в разных условиях и находится под влиянием географических и социально-экономических факторов, а также методов вскармливания ребенка.

Желудочно-кишечная инфекция и диарея особенно часто возникает в первые несколько дней жизни, если ребенок сталкивается с потенциально патогенной флорой в то время, как его местный иммунитет не развит, а защитная нормальная флора кишечника еще не установилась. Нередко в отделениях новорожденных возникают эпидемии желудочно-кишечных инфекций. Занести инфекцию может ребенок, заразившийся, например, от матери или от бессимптомного носителя из числа медицинского персонала. Серьезные эпидемии более вероятны в отделениях интенсивного или специализированного ухода за новорожденными из-за общественного характера вскармливания детей и необходимости частых контактов с персоналом. Борьба с эпидемией может потребовать изоляции зараженных детей. Эта мера будет эффективной только в том случае, если бессимптомная инфекция отсутствует или частота ее невелика и если возбудитель последней легко определяется. Чтобы справиться со вспышками диарей новорожденных, иногда требуется временно закрыть отдельные палаты или всю больницу. Иногда успешные мероприятия при симптомной инфекции, не сопровождающиеся полным искоренением возбудителя, который сохраняется у бессимптомных носителей — детей или медицинских работников, и приводят к единичным случаям или периодическим эпидемиям диарей. До недавнего времени во многих случаях диарей у новорожденных и даже детей более старшего возраста возбудитель определить не удавалось. Применение новых методов способствовало открытию ряда ранее неизвестных возбудителей диарей. Хотя многие диагностические методы в обычных лабораториях широко не применяются, теоретически уже возможно выделить возбудителя диарей в большинстве случаев вспышек этого заболевания.

Наиболее частые возбудители диарей новорожденных различны в разных медицинских учреждениях и странах мира. К ним относится большинство обычных желудочно-кишечных патогенов, поражающих детей более старшего возраста и взрослых. Установлено, что кормление грудью значительно снижает риск развития симптомной инфекции.

Наиболее распространенный бактериальный возбудитель диарей новорожденных — энтеропатогенная *E. coli*. При использовании традиционных методов культивирования она не отличается от обычной кишечной палочки, заселяющей толстый кишечник, и поэтому может остаться незамеченной. В настоящее время установлено, что энтеропатогенность кишечной палочки имеет сложную природу и не связана непосредственно с конкретными O-серотипами. Обычное серотипирование кишечной

палочки, выделенной у детей с диареей, с целью выявления классических энтеропатогенных серотипов не является надежным средством определения этих микроорганизмов.

Энтеропатогенность кишечной палочки обеспечивается рядом механизмов. Наиболее общий из них — продукция эндотоксина, действующего на клетки эпителия. Выделено по крайней мере два разных эндотоксина кишечной палочки — термолабильный и термостойкий. Первый стимулирует фермент аденилциклазу, что приводит к избыточной продукции циклического аденозинмонофосфата (цАМФ), который вызывает массивную потерю жидкости и электролитов из эпителиальных клеток, в то время как абсорбция остается без изменений. Термостойкий эндотоксин обладает сходным действием, опосредованным через гуанилциклазу и цГМФ. Вирулентность энтеротоксигенной кишечной палочки зависит также от ее способности заселять подвздошную кишку, которая обычно относительно свободна от нормальной флоры, включая кишечную палочку. Это требует наличия поверхностных антигенов, известных под названием колонизационных факторов. Производство как энтеротоксинов, так и колонизационных факторов определяется плазмидами, в то время как О-антиген предопределяется генетически. Хотя одни О-серотипы в большей степени, чем другие, склонны к приобретению этих плазмидов, между серотипом и патогенностью нет прямой связи. Другой механизм развития — поверхностная инвазия в эпителий толстой кишки, подобно тому как это делают *Shigella sp.* Эти инвазивные энтеропатогенные кишечные палочки часто даже имеют общие с шигеллами О-антигены. Известны и другие механизмы энтеропатогенности кишечной палочки, но они менее универсальны.

Выявление продуцирования энтеротоксинов или инвазивности кишечной палочки в настоящее время требует методик, которыми большинство диагностических лабораторий не располагает. Помогает ли серотипирование кишечной палочки, выделенной у детей с диареей, определению причины ее вспышки, зависит от ряда местных факторов, включая распространенность энтеропатогенной кишечной палочки, ее эпидемический или случайный характер в данном медицинском учреждении, а также степень тяжести и частоту симптомной инфекции. Метод слайдовой агглютинации с использованием антисывороток против известного «энтеропатогенного серотипа» при всей своей простоте трудоемок, утомителен и ненадежен в определении возбудителя единичных случаев диарей.

В настоящее время установлено, что наиболее распространенными возбудителями желудочно-кишечной инфекции у детей раннего возраста во всем мире являются ротавирусы. Хотя ротавирусные инфекции в целом редко встречаются у детей моложе 6 месяцев, ряд исследований, проведенных в Австралии и других странах, показали, что этот вирус способен также укореняться в послеродовых палатах и отделениях новорожден-

ных. Он может вызывать высокую частоту инфекции, которая часто протекает бессимптомно, особенно у доношенных детей. Однако нередко отмечается и диарея, которая определяет значительную заболеваемость среди доношенных и недоношенных детей. Известно, что, начиная по крайней мере с 1974 г. ротавирус, нося эпидемический характер, вызывал эпидемии диареи в нескольких крупных акушерских стационарах г. Мельбурна. В начале этого периода ротавирус определял довольно высокую частоту заболеваний средней тяжести и тяжелых форм, особенно у недоношенных детей. Борьбу с перекрестной инфекцией осложняет широкое распространение бессимптомных форм заболеваний, особенно в последние годы. Установлено, что от 50 до 90% детей, родившихся в стационаре в определенные периоды времени, в какой-то момент первой недели жизни, обычно между вторым и пятым днем, выделяют с калом ротавирус. Распространенность инфекции колеблется, но сезонность этих колебаний отличается по характеру от сезонности внебольничных эпидемий. Штамм ротавируса, вызвавший инфекцию по крайней мере в одном крупном акушерском стационаре, существенно не изменяется в течение нескольких лет, несмотря на сезонные эпидемии в городе, вызванные рядом разных штаммов. Очевидно, внутри больницы устанавливается свой резерв ротавируса, который не зависит от занесения вируса извне — заболевшей матерью или персоналом. Создается впечатление, что вирулентность эндемического штамма снижается в течение нескольких лет или переносятся сравнительно низкие уровни вируса. Эндемичность ротавируса носит, по сообщениям, аналогичный характер и в других частях света; в некоторых медицинских учреждениях он не выявлен, несмотря на тщательные поиски его в кале новорожденных.

Относительно способа передачи ротавируса нет полной ясности. Представляется, что в отделениях для здоровых новорожденных он встречается почти так же часто, как в неонатальных отделениях специального ухода. В первых относительно низка вероятность распространения инфекции путем контакта с персоналом, но может иметь место ее воздушно-капельная передача. В специализированных отделениях по выхаживанию слабых новорожденных частые контакты с персоналом повышают риск контактной передачи, а тот факт, что многие дети находятся в инкубаторах, снижает вероятность воздушно-капельной передачи. Так что возможны оба механизма. Имеются сообщения о том, что у части детей с ротавирусной инфекцией наблюдаются симптомы катара верхних дыхательных путей, а иногда и признаки поражения ЦНС. Однако ни в содержимом из верхних дыхательных путей, ни в спинномозговой жидкости ротавирус не был найден.

В настоящее время диагноз ротавирусной инфекции ставят на основании выявления частиц или антигена ротавируса в кале. Выделить этот вирус для практических целей в культуре

клеток не удается. До недавнего времени для диагностики применялась электронная микроскопия или иммуноэлектронная микроскопия, имевшиеся, как правило, только в научно-исследовательских лабораториях. С тех пор разработаны ряд серологических методик для выявления антигенов ротавируса в кале, стандартные наборы (киты), которые имеются в продаже. В ближайшем будущем дежурная диагностика ротавирусной инфекции, очевидно, станет доступной в более широких масштабах.

Единичные вспышки инфекции в отделениях новорожденных могут быть вызваны и рядом других возбудителей желудочно-кишечных заболеваний. К ним относятся *Salmonella*, *Campylobacter* и *Shigella*. Иногда первые два вида возбудителей вызывают тяжелые формы заболевания, включая септицемию, менингит и остеомиелит новорожденных. Определить эти бактерии в кале довольно просто при условии использования соответствующих избирательных сред для культивирования; бессимптомное бактерионосительство как у взрослых лиц, так и у грудных встречается редко. По этим причинам бороться с эпидемиями этой бактериальной инфекции в отделениях новорожденных относительно легко. Больничные эпидемии диареи у новорожденных, кроме ротавирусов, могут вызывать некоторые другие вирусы. К ним относятся различные серотипы энтеровирусов, аденовирусов, а в последнее время и коронавирусов. Энтеровирусы особенно способны вызывать ряд различных клинических синдромов, включая инфекции верхних дыхательных путей и ЦНС, но некоторые из них вызывают вспышки диареи. Энтеровирусы и аденовирусы выделяют из кала путем посева в культурах клеток. Хотя экскреция этих вирусов с калом еще не доказывает их причинной роли в развитии диареи в каждом конкретном случае, такое предположение можно сделать, если один и тот же вирус выделен у нескольких больных. В настоящее время выявление коронавирусов в кале возможно с помощью электронной микроскопии. По сообщениям, эти вирусы вызывают как эндемическую инфекцию, так и эпидемии диареи в отделениях новорожденных тем же путем, что и ротавирусы.

Список литературы

- Baker C. J. Group B streptococcal infections in neonates. — *Pediat. Rev.*, 1979, 1, 5—15.
- Bishop R. F., Cameron D. J. S., Veenstra A. A., Barnes G. L. Diarrhoea and rotavirus infections associated with differing regimens for postnatal care of newborn babies. — *J. Clin. Microbiol.*, 1979, 9, 525—529.
- Cherubin C. E., Corrado M. L., Nair S. R., Gombert M. E., Landesman S., Humbert R. G. Treatment of Gram-negative bacillary meningitis. Role of the new cephalosporin antibiotics. — *Rev. Infect. Dis.*, 1982, 4, Suppl. S., 453—464.
- Chow A. W., Leake R. D., Yamauchi T., Anthony B. F., Guze L. B. The significance of anaerobes in neonatal bacteremia. Analysis of 23 cases and review of the literature. — *Pediatrics*, 1974, 54, 736—745.

- Christensen K., Christensen P., Hagerstrand I., Linden V., Nordbring F., Svenningsen N.* The clinical significance of Group B streptococci. — *J. Perinat. Med.*, 1982, 10, 133—146.
- Christensen R. D., Rothstein G., Anstall H. B., Bybee B.* Granulocyte transfusions in neonates with bacterial infection, neutropenia and depletion of mature marrow neutrophils. — *Pediatrics*, 1982, 70, 1—6.
- Gilbert G. L., Asche V., Hewstone A. S., Mathieson J. L.* Methicillin resistant *Staphylococcus aureus* in neonatal nurseries. — *Med. J. Aust.*, 1982, 1, 455—459.
- Gilbert G. L., Garland S. M.* Perinatal Group B streptococcal infections. — *Med. J. Aust.*, 1983, 1, 566—571.
- Hopkamp-Korstanje J. A. A., Cats B., Senders R. Ch., van Ertbruggen I.* Analysis of bacterial infections in a neonatal intensive care unit. — *J. Hosp. Infect.*, 1982, 3, 275—284.
- Klein J. O., Marcy S. M.* Bacterial Infections. In: Remington, J. S. and Klein, J. O. (Eds) *Infectious Disease of the Fetus and Newborn Infant*, pp. 747—891. W. B. Saunders and Co., Philadelphia, 1976.
- Larsson S., Cronberg S., Winblad S.* Listeriosis during pregnancy and neonatal period in Sweden 1958—1974. — *Acta Paed. Scand.*, 1976, 68, 485—493.
- Leading article:* Neonatal septicaemia and meningitis. — *J. Hosp. Inf.*, 1982, 3, 323—328.
- Munson D. P., Thompson T. R., Johnson D. E., Rhame F. S., Van Drunen N., Ferrieri P.* Coagulase-negative Staphylococcal septicemia. Experience in a newborn intensive care unit, 1982, 101, 602—605.
- Philip A. G. S.* Decreased use of antibiotics using a neonatal sepsis screening technique. — *J. Paed.*, 1981, 98, 795—766.
- Robbins J. B., McCracken G. H., Gotschlich E. G., Ørskov F., Ørskov I., Hanson L. A.* *Escherichia coli* K1 capsular polysaccharide associated with neonatal meningitis. — *New Engl. J. Med.*, 1974, 290, 1216—1220.
- Schlievert P., Johnson W., Galaska R. P.* Amniotic fluid antibacterial mechanisms: newer concepts. — *Sem. in Perinat.*, 1974, 1, 59—79.
- Siegel J. D., McCracken, G. H.* Sepsis neonatorum. — *New Engl. J. Med.*, 1981, 304, 642—647.
- Wientzen R. L., McCracken G. H.* Pathogenesis and management of neonatal sepsis and meningitis. — *Current problems in paediatrics*, 1977, 8, 61 p.

Восходящая передача специфических инфекций матери в перинатальном периоде

Г. Л. ГИЛБЕРТ (G. L. GILBERT)

Ряд инфекционных заболеваний беременной могут передаваться ребенку перед самыми родами, во время них или сразу после рождения. Возбудители этих заболеваний редко проникают через плаценту. Инфекция, которую они вызывают у матери, может быть клинически очевидной или бессимптомной. В большинстве случаев это специфические возбудители, вызывающие заболевания, передающиеся половым путем, либо генерализованную инфекцию. Большинство из них при симптомном течении имеют как у матери, так и (или) у ребенка характерные признаки, позволяющие ставить предположительный клинический диагноз. В отдельных случаях они принимают вид неспецифического заболевания, сопровождающегося повышением температуры, которое первоначально трудно отличить от сепсиса у матери или перинатального сепсиса. Наиболее важными возбудителями в этой группе являются:

А. Возбудители, передающиеся половым путем

1. *Neisseria gonorrhoeae*
2. *Chlamydia trachomatis*
3. *Herpes simplex virus*

Б. Возбудители, вызывающие генерализованные заболевания

1. Вирус ветряной оспы
2. Вирус свинки
3. Вирус кори
4. Энтеровирусы
5. Вирусы гепатита
6. *Micobacterium tuberculosis*
7. Малярийный плазмодий

Инфекция, передающаяся половым путем

Neisseria gonorrhoeae

Neisseria gonorrhoeae вызывает одно из наиболее распространенных венерических заболеваний, которое у мужчин обычно

проявляется острым уретритом или эпидидимоорхитом, у женщин — цервицитом, уретритом или сальпингитом. Гонорея часто протекает бессимптомно, особенно у женщин. Во время беременности она сопровождается серьезными осложнениями у матери и ребенка или у обоих. Частота гонореи у беременных зависит от распространенности заболевания и исследуемого контингента женщин. Она повышена у молодых незамужних женщин, особенно при отсутствии постоянного полового партнера, или при наличии венерического заболевания в анамнезе.

Окупаемость массового обследования беременных на гонорею и (или) профилактики новорожденного зависит от ее частоты в данной популяции. Массовое обследование оправдано, если к моменту родов гонорей больны не менее 1% беременных. При более низкой частоте логичными представляются попытки выявления группы риска. В этой группе по крайней мере дважды в течение беременности следует проводить соответствующие исследования, в частности при первом посещении консультации, в III триместре или во время родов. Кроме того, во время беременности особенно важно надлежащим образом оценить любые симптомы, которые могут быть присущи гонорее. Вредное воздействие гонореи на мать и ребенка можно предотвратить ее ранней диагностикой и лечением.

Клинические признаки

У женщин наиболее частые симптомы гонореи — неприятные выделения из влагалища и дизурия. *N. gonorrhoeae* обычно отсутствует во влагалищном мазке и моче. При развитии этих симптомов очень важно заподозрить возможную гонорею, провести изучение цервикальных мазков и культурально исследование на соответствующих средах материала из шейки матки и уретры. Инфекция органов малого таза в связи с *N. gonorrhoeae* во время беременности, особенно в III триместре, встречается редко по сравнению с ее относительно высокой частотой у небеременных женщин. Это связано с тем, что слизистая пробка в цервикальном канале и хориоамниотическая оболочка являются действенным барьером на пути восхождения этих микроорганизмов. Однако в литературе сообщалось о случаях гонококкового сальпингита у беременных. В большинстве случаев беременные жаловались на острую боль в животе или у них определялось тубоовариальное образование. В других случаях инфекция органов малого таза была бессимптомной и выявлялась случайно, например, при кесаревом сечении.

Диссеминированная гонококковая инфекция (ДГИ) у беременных женщин встречается, вероятно, чаще, чем у небеременных; возможно, она происходит из экстрагенитального очага (обычно) бессимптомной инфекции (например, из глотки). Заболевание характерно проявляется во II—III триместре бере-

менности повышенной температурой, артритом, поражающим хотя бы один крупный сустав, а иногда и сыпью. Патогенез ДГИ неясен. Эта инфекция связана лишь с определенными штаммами гонококка, ее частота, взаимосвязанная с частотой аногенитальной гонорей, в разных частях света различна. В типичных случаях заболевание хорошо поддается лечению пенициллином. Хотя ДГИ у матери сопровождается бактериемией, о трансплацентарной инфекции в литературе не сообщалось.

Рядом исследований установлена относительно высокая частота глоточной гонококковой инфекции у беременных в некоторых сообществах, вероятно, в силу увеличения во время беременности числа орогенитальных половых сношений. Обычные схемы лечения генитальной гонореей довольно часто бывают неэффективны, если в патологический процесс вовлечена глотка, так как имеется возможность повторного заражения партнера (даже при его излечении) и рецидива генитальной инфекции у самой женщины. Поэтому в схему исследования и наблюдения беременных с подозрением на гонорею следует включить изучение мазка из глотки.

Гонорея во время беременности приводит к значительно повышенному риску самопроизвольного аборта, перинатальной гибели плода, хориоамнионита, недонашивания и послеродовой инфекции у матери (эндометрита и/или сальпингита). Гонококковый сальпингит в анамнезе может привести к поражению маточных труб и повышению частоты внематочной беременности. Прерывание беременности на фоне гонорей связано с высоким риском сальпингита.

При преждевременном излитии вод у беременных с недиагностированной гонореей имеется опасность внутриутробного инфицирования плода; при этом при рождении ребенка отмечаются клинические признаки конъюнктивита (а иногда септицемии или артрита), особенно если роды затягиваются. Чаще ребенок заражается во время родов. Первоначальным проявлением гонококковой инфекции новорожденного обычно является конъюнктивит (офтальмия новорожденных). Его клинические признаки обычно проявляются впервые в возрасте 2—4 дней, но иногда и позже; у некоторых детей признаки инфекции проявляются только после выписки из родильного дома. Степень ее тяжести колеблется от легкого покраснения глаз с липкими или серозно-кровянистыми выделениями до тяжелого отека с гнойными выделениями, изъязвлением роговицы, иридоциклитом и высоким риском слепоты в будущем. Гнойный конъюнктивитный экссудат под давлением скапливается под веками, которые часто слипаются. Этот материал крайне заразен, поэтому персоналу, ухаживающему за таким ребенком, следует соблюдать осторожность, чтобы не загрязнить руки и через них не занести инфекцию себе в глаза и не заразить других детей. Раньше гонококковая инфекция новорожденных перед-

ко являлась нозокомиальной. У ребенка развиваются симптомы септицемии с кожными поражениями или без них, артрита или, в редких случаях, менингита. У девочек (изолированно или в сочетании с другими проявлениями инфекции) отмечается вульвовагинит.

Диагностика гонореи

Диагноз гонореи у женщин ставится на основании исследования окрашенных по Граму мазков и выращенных на соответствующих средах культур из наиболее вероятных участков инфекции — шейки матки, уретры, прямой кишки и глотки. Для целей массового обследования беременных вполне достаточно один раз взять цервикальный мазок; с его помощью выявляется большинство зараженных женщин. При этом применяется не менее двух тампонов. С помощью первого берут отделяемое из цервикального канала, материал наносят непосредственно на стекло. Второй тампон должен быть либо из ваты, пропитанной древесным углем или сывороткой, либо с альгинатом кальция. Его вводят в цервикальный канал и вращают там не менее 15 с для адсорбирования содержимого, затем либо вносят непосредственно в подходящую избирательную среду, которая сейчас же инкубируется (в 5—10% CO_2), либо помещают в транспортную среду и без замораживания отправляют в лабораторию (*N. gonorrhoeae* чувствительна к низким температурам). Простые ватные тампоны не годятся для выделения гонококка, так как содержат подавляющие вещества. Для транспортировки образцов в лабораторию, находящуюся на некотором расстоянии, имеются несколько комбинированных транспортно-культуральных сред, способствующих более быстрому росту и определению *N. gonorrhoeae*. Применение обогащенных и избирательных сред для выделения гонококка способствовало значительному усовершенствованию лабораторной диагностики гонореи при условии правильного взятия материала. Однако при выращивании только одного набора цервикальных культур небольшая часть случаев все же останется невыявленной. Вероятность выявления гонококка повышается при многократном взятии цервикальных мазков и культур с других участков. Окрашивание мазков по Граму, взятых из других участков, кроме шейки матки, обычно не имеет диагностической ценности.

Для роста гонококка требуется по крайней мере 24, а иногда и 48, часов инкубации. Для быстрой его идентификации после выделения в настоящее время имеется несколько методов. К ним относятся серологические методы (иммунофлюоресценция и коаггутинация) и реакции быстрого усвоения сахара. К сожалению, методы быстрой идентификации гонококка непосредственно в мазках оказались недостаточно чувствительными. Однако при положительном окрашивании по Граму мазки

обычно имеют достаточно характерный вид, по которому опытный бактериолог имеет основания поставить предположительный диагноз.

Предположительный диагноз гонококковой инфекции новорожденного ставится путем исследования мазков и культур содержимого желудка или мекония, взятых вскоре после рождения. При появлении признаков инфекции, смотря по обстоятельствам, исследуются мазки с конъюнктивы (которые или сразу инкубируют, или собирают и отправляют в лабораторию так же, как цервикальные мазки), культуру крови или суставной жидкости. Глазные мазки, взятые у детей с конъюнктивитом или слипанием век, следует в рабочем порядке инокулировать на среды, подходящие для выделения гонококка, даже при отсутствии других оснований подозревать гонорею. Аспират из желудка и мазки из прямой кишки обычно инокулируют на соответствующие среды только в тех случаях, когда диагноз гонореи находится под вопросом или в окрашенных по Граму мазках обнаружены грамотрицательные диплококки.

Проверка чувствительности гонококка обычно осуществляется в эталонной лаборатории, что позволяет стандартизировать методики и наблюдать за результатами в эпидемиологических целях. Однако с каждым выделенным штаммом следует сразу же провести один из нескольких имеющихся тестов на продуцирование β -лактамазы, так как при положительной реакции для лечения потребуется альтернативный пенициллину препарат. Во многих районах мира повышается распространенность гонококка, продуцирующего пенициллиназу (β -лактамазу); как сообщается в литературе, в ряде случаев он вызывает офтальмию новорожденных.

Лечение матери

Рекомендуемые схемы лечения гонореи пенициллином или амоксициллином в сочетании с пробенецидом приемлемы и для беременных (табл. 53). Беременным с аллергией к пенициллину или при наличии гонококка, продуцирующего пенициллиназу, не следует в качестве альтернативного метода назначать тетрациклин. Вместо него применяют спектиномицин; в литературе нет сообщений о вредном воздействии этого препарата на плод. Однако для лечения ректальной или глоточной гонореи одной дозы спектиномицина может оказаться недостаточно. Безопасно для беременных и применение эритромицина, но его эффективность менее достоверна. Чрезвычайно важно провести обследование полового партнера беременной на наличие гонококковой инфекции и безотлагательное лечение во избежании повторного заражения.

Через 7—14 дней после завершения лечения для подтверждения его эффективности следует взять мазки со всех ранее содержавших гонококк участков. Это особенно важно при

1. Неосложненная цервикальная или уретральная гонорея:

- а) Пробенецид 1 г перорально, затем водный раствор прокаинпенициллина 3,0—4,0 МЕ внутримышечно или амоксициллин 3 г перорально
- б) Для больных с аллергией к пенициллину; зараженных гонококком, продуцирующим пенициллиназу; при отсутствии эффекта от вышеуказанного лечения:

Спектиномицин 2 г в/м

2. Ректальная и (или) глоточная гонорея:

амоксцициллин 3 г/сут в течение 3 дней или
триметоприм — сульфаметоксазол (160 мг/800 мг) по 4 двукратные дозы
в течение 5 дней

3. Осложненная инфекция:

Гонококковый сальпингит* (в том числе послеродовой) или диссеминированная гонококковая инфекция:
бензилпенициллин 10—20 МЕ внутривенно или эритромицин 2 г внутривенно ежедневно до улучшения, затем эритромицин 0,5 г каждые 6 ч перорально в течение 10 дней (лучше, чем амоксициллин, так как действует и на против хламидий)

Примечание. Partners обследовать и лечить, как указано выше под № 1
Мазки повторить через 7—10 дней после лечения. Если у одного из партнеров остаются прежние симптомы (уретрит, выделения), при отрицательных результатах культивирования на гонококк назначить: больной — эритромицин по 500 мг каждые 6 ч, не менее 7 дней; партнеру доксициклин 200 мг в 1-й день, затем по 100 мг/сут не менее 7 дней.

* При остром сальпингите неизвестной этиологии для оптимального лечения требуется добавить еще один или более антибиотиков.

экстрагенитальном распространении инфекции, а также в том случае, если вместо пенициллина применяется другой антибиотик. Если лечение пенициллином оказалось неэффективным или установлено, что выделенные микроорганизмы продуцируют β-лактамазу, беременной следует назначить спектиномицин, а затем провести повторное культуральное исследование. После успешного излечения беременной следует повторно взять мазки хотя бы один раз в течение III триместра в связи с высокой частотой повторного инфицирования.

Лечение ребенка

Профилактика. При высокой частоте гонорей в популяции или при подозрении на наличие гонорей у матери во время родов ребенку показано профилактическое лечение. В качестве местной профилактики чаще всего применяют 1% раствор нитрат серебра в виде глазных капель. При правильном применении он является эффективным средством лечения гонококковой инфекции, но может вызывать химический конъюнктивит. Этот препарат не действует на другой наиболее распространен-

ный возбудитель конъюнктивита новорожденных, каким является *Chlamydia trachomatis*, встречающийся в той же группе, что и гонорея. По этим причинам нами предложено использование тетрациклина или эритромицина в виде глазных капель или мази, так как они более действенны (как против *N. gonorrhoeae*, так и против *C. trachomatis*) и не раздражают конъюнктивы. Однако массовое местное применение антибиотиков в целом не рекомендуется в связи с риском сенсibilизации и развития резистентных штаммов. Поэтому применение этих препаратов следует ограничить случаями точно установленного контакта или доказанной гонококковой и(или) хламидийной инфекции. Другой подход к профилактике — это одноразовая инъекция пенициллина (50 000 ЕД/кг внутримышечно). Такая мера оказалась эффективной по крайней мере в одном стационаре с чрезвычайно высокой частотой гонококковой инфекции новорожденных. В популяциях с высокой частотой гонореи массовая профилактика у детей менее приемлема, чем массовое обследование беременных на гонорею, за исключением случаев плохой посещаемости родовых консультаций.

Лечение установленной гонококковой инфекции новорожденного должно быть достаточным для подавления общей инфекции. Даже если конъюнктивит является единственным ее проявлением, местной терапии недостаточно, хотя частое промывание соевым раствором играет чрезвычайно важную роль. Схема лечения включает в себя применение водного раствора кристаллического пенициллина по 100 000 ЕД/кг/сут в два приема (внутримышечно или внутривенно) в течение 7 дней. Для эффективного лечения септицемии, менингита или артрита может потребоваться увеличение дозировки и продолжительности курса. Показаны также местная терапия антибиотиками и промывание глаз. Детей с гонококковой офтальмией следует изолировать хотя бы на одни сутки после начала лечения; при их обработке следует соблюдать тщательные меры предосторожности во избежание заражения других детей.

Chlamydia trachomatis

Хламидии (*Chlamydia trachomatis*) признаются в качестве распространенного возбудителя, передающегося половым путем, который может переходить от зараженной матери к ее ребенку. Некогда хламидии считались вирусами из-за своего облигатного внутриклеточного обитания. Однако установлено, что они имеют больше сходного с бактериями, в частности содержат РНК и ДНК, имеют подобно грамотрицательным бактериям четко определяемую оболочку и чувствительны к действию ряда антибиотиков. *C. trachomatis* — один из двух известных видов рода хламидий, который подразделяется на 15 серотипов, 12 из них тесно связаны между собой и вызывают следующие заболевания:

а) трахому (серотипы А, В, Ва и С) — рецидивирующую инфекцию конъюнктивы, являющуюся ведущей причиной слепоты во многих развивающихся странах;

б) ряд венерических заболеваний как у мужчин, так и у женщин (серотипы D—K);

в) восходящие инфекции новорожденных (также серотипы D—K).

Остальные три серотипа (L 1—3) вызывают венерическую лимфогранулему. Предметом настоящего раздела являются инфекции, вызванные серотипами D—K.

Хламидии являются возбудителем не менее 40% случаев негонококкового уретрита (НГУ) у мужчин, а также вызывают у них проктит, эпидидимит (с риском развития бесплодия) и простатит. Они выявляются — при отсутствии соответствующих симптомов — в уретре почти у 20% мужчин, обращающихся к венерологу. Этим организмом заражено около 70—75% женщин — половых партнеров мужчин с хламидийным уретритом. Многие случаи инфекции бессимптомны. Хламидии могут вызвать:

а) цервицит, характеризующийся гнойными выделениями из цервикального канала, а иногда связанный с ним гипертрофический эктропион;

б) острое воспалительное заболевание органов малого таза и его разнообразные осложнения, включая перигепатит и поражение маточных труб (последнее может привести к бесплодию, внематочной беременности и хроническим болям в области малого таза);

в) уретрит, который сопровождается частым мочеиспусканием, дизурией и «стерильной» пиурией.

Распространенность хламидии весьма различна в разных популяциях и во многом находится под влиянием тех же факторов, что определяют распространенность любого венерического заболевания. Обследование беременных дает частоту инфекции, колеблющуюся от 2 до 30%. В целом эта инфекция у молодых или незамужних беременных женщин (в возрасте моложе 20 лет) встречается чаще, чем в более старших возрастных группах.

Часто хламидийной инфекции сопутствует и гонококковая. Почти у 60% женщин с гонореей имеется хламидийная инфекция, которая остается после лечения гонореи пенициллином. Хламидийная инфекция во время беременности приводит к повышению частоты преждевременных родов и перинатальной смертности. Повышается также частота (50—70%) инфицирования ребенка и риск развития послеродового эндометрита и сальпингита. Ребенок обычно заражается во время родов. Серологическое свидетельство перинатальной инфекции удается получить примерно у $\frac{2}{3}$ детей инфицированных матерей. Очевидный конъюнктивит развивается у 40—50% детей, столкнувшихся с инфекцией на 5—7-й день жизни или позже — часто

после выписки из акушерского стационара. Хламидийный конъюнктивит имеет обычно доброкачественный характер и способен к самостоятельной локализации процесса. Однако может отличаться упорным или рецидивирующим течением; могут иметь место рубцевание роговицы и образование паннуса, приводящие впоследствии к ослаблению зрения. Профилактика гонококковой офтальмии у новорожденных глазными каплями нитрата серебра не предотвращает хламидийной инфекции. Действенной против обоих микроорганизмов является эритромициновая или тетрациклиновая мазь, которую следует применять при высокой вероятности гонококковой или хламидийной инфекции у матери. Местного лечения установленного конъюнктивита недостаточно ни для выведения болезнетворного организма из носоглотки, ни для предотвращения инфекции легких. В данной ситуации показан курс лечения системными антибиотиками (см. ниже).

Конъюнктивит не всегда предшествует развитию пневмонии, которая, как установлено, имеет место у 10—30% нелеченых детей, матери которых к моменту родов были заражены хламидией. Хламидийная пневмония отмечается в сроки от 3 нед до 3—4 мес жизни и характеризуется постепенным развитием, длительным и (обычно) афебрильным течением, упорным кашлем и тахипноэ, хрипами при аускультации, чрезмерным увеличением объема легких на вдохе и неоднородными инфильтратами при рентгенографии грудной клетки, эозинофилией крови и повышением уровней иммуноглобулинов в сыворотке крови. Все эти признаки помогают отличить хламидии от других возбудителей.

Диагностика хламидиальной инфекции

Цитология. При отсутствии средств для культивирования косвенное указание на наличие хламидийного конъюнктивита можно получить путем исследования окрашенных по Гимзе мазков соскоба с конъюнктивы на наличие типичных околоядерных внутрицитоплазматических телец-включений. У женщин с хламидийной инфекцией шейки матки цитологическое исследование цервикальных мазков, окрашенных по Papanicolaou, помогает выявить наличие телец-включений в увеличенных метапластических или цилиндрических клетках, где наряду с этим могут отмечаться и другие характерные изменения, включая цитомегалию и многоядерность. Эти находки, как правило, сочетаются с цитологическими признаками острого воспаления; возможно и наличие цервикальной атипии.

Серология. Выявление антител к хламидии в сыворотке крови имеет весьма ограниченную диагностическую ценность. Наличие антитела в одной пробе сыворотки указывает на хламидийную инфекцию в прошлом, но текущий процесс диагностировать не помогает, за исключением случаев инфекции у

трудных детей. После 2—3 мес жизни материнские антитела у них пропадают, и наличие хламидийных антител является веским доказательством перинатальной инфекции, которая в отсутствие надлежащего лечения носит упорный характер. Сероконверсия или наличие специфичного для хламидии иммуноглобулина М являются веским свидетельством свежей инфекции и помогают определить специфическую этиологию воспалительного заболевания органов малого таза или пневмонии новорожденного при отрицательных результатах культивирования или невозможности последнего. Однако постановке специфического серологического диагноза может помешать наличие предыдущей инфекции или подострое течение заболевания.

По мнению большинства авторов, на свежую инфекцию указывает наличие секреторных антител (иммуноглобулина А) в слезах, а также носоглоточном, цервикальном или уретральном содержимом. Другие исследователи, однако, считают, что неспецифическая выработка антител может иметь место и при генитальном воспалительном заболевании другой этиологии. Широко доступная быстрая диагностика хламидийных инфекций невозможна без разработки чувствительных серологических методик выявления хламидийных антител в клинических пробах.

Лечение

Единого мнения относительно оптимального метода лечения инфекций, вызванных хламидией, не существует. Большинство специалистов при генитальной инфекции у взрослых рекомендует двух-трехнедельный курс тетрациклина (1—2 г/сут) (или доксициклина либо миноциклина по 100—200 мг/сут). Эта схема явно не подходит для беременных женщин и грудных детей. Безопасным и эффективным альтернативным методом представляется применение эритромицина по 1—2 г/сут взрослым и по 50 мг/кг/сут детям в течение 14—21 дней, хотя эффективность такой схемы лечения не проходила проверку в широкомасштабных клинических испытаниях.

При конъюнктивите новорожденных против местной инфекции эффективно местное лечение эритромициновыми, тетрациклиновыми или сульфаниламидными глазными мазями или каплями, но его следует дополнять курсом системного лечения эритромицином по вышеуказанной схеме с целью подавления носоглоточной или трахеобронхиальной инфекции.

Вирус простого герпеса

Существует два типа вируса простого герпеса, различных по своему антигенному составу; их обозначают как тип I и тип II. Простой герпес I типа (ВПГ1) вызывает большинство герпе-

тических инфекций в верхней части тела, обычно в виде «простудных болячек» на лице, особенно в полости рта и на губах, реже на конъюнктиве, роговице и коже вокруг глаз. Вирус простого герпеса II типа (ВПГII) вызывает большинство генитальных герпетических инфекций; у женщин типичные участки поражения — вульва или влагалище, у мужчин — головка или тело полового члена. Однако генитальный герпес у женщин все чаще (по данным некоторых последних сообщений, 30—40%) вызывает ВПГI.

Клинические признаки

Первичная инфекция ВПГI обычно развивается в детстве и протекает бессимптомно. Реже вокруг рта, носа или глаз образуются слизисто-кожные пузырьки и язвы, что часто сопровождается увеличением шейных лимфоузлов и повышением температуры в течение 1—3 нед. После первичного инфицирования вирус по сенсорным нервам проникает до нервных ганглиев (при генитальном герпесе — до тройничного или крестцового), где и остается в латентной форме. Его повторная активация с рецидивирующим герпесом на губах имеет место у 20—40% взрослых лиц через разные промежутки времени. Способствовать ей могут разнообразные стимулы, включая повышение температуры, менструацию, солнечный ожог и эмоциональный стресс. Серологическое свидетельство герпетической вирусной инфекции в прошлом имеется у 75—90% взрослых людей, чаще всего им является ВПГI.

Генитальный герпес, как правило, является результатом полового контакта с партнером, который может быть заразным даже при отсутствии очевидных поражений. Только 50% лиц с первичными генитальными герпетическими инфекциями сообщают о контакте с явно зараженным партнером, и лишь 30% партнеров страдают рецидивирующими поражениями. У значительной части женщин, особенно более старшего возраста, имеется бессимптомный первичный генитальный герпес. Симптомная инфекция бывает разной тяжести и даже первичный ее эпизод может иметь легкую форму. Однако у некоторых женщин отмечается выраженное повышение температуры с недомоганием и головной болью. Может иметь место диссеминированное поражение, захватывающее вульву, влагалище, шейку матки и уретру и вызывающее сильную боль, отек, паховую лимфаденопатию и иногда задержку мочи, изъязвление шейки матки и вторичную бактериальную инфекцию с длительным течением. В материале с участков поражения часто выделяют *Candida albicans*, которые могут усугублять вульвовагинит. Поражение проявляется вначале в виде пузырьков с тонкими стенками, которые лопаются и образуют неглубокие язвы. Они в свою очередь покрываются корочкой и проходят сравнительно медленно (за 2—3 нед). После того как первичное поражение про-

ходит, вирус продолжает выделяться из шейки матки или влагалища еще в течение 6—12 нед. Рецидивы имеют место почти у 50% женщин в пределах 6 мес после первичной инфекции, но впоследствии промежутки времени между рецидивами увеличиваются и колеблются в пределах от нескольких недель до многих месяцев. Рецидивы герпеса обычно протекают гораздо легче, чем первичная инфекция, но у некоторой части больных они возникают часто и сопровождаются потерей трудоспособности.

Перинатальная передача инфекции

Помимо очевидных физических, психологических и сексологических последствий генитального герпеса, важность этой проблемы усугубляется наличием связи между ВПГII и раком шейки матки, а также опасностью потенциально летальной инфекции новорожденного в тех случаях, когда мать во время родов выделяет вирус простого герпеса. Риск для ребенка выше всего при первичной инфекции, так как:

а) часто отмечается вирусемия, чреватая выкидышем, гибелью плода или преждевременными родами, а также (в редких случаях) трансплацентарным инфицированием плода;

б) вирус выделяется гораздо дольше, чем длится первичный генитальный герпес; во время беременности продолжительность выделения вируса, возможно, еще более удлиняется;

в) во время первичной инфекции и после нее вирус чаще всего имеется во влагалище или шейке матки даже при отсутствии очевидных поражений;

г) если первичная инфекция развивается в конце беременности, ребенок ко времени родов не будет иметь приобретенных материнских антител. Если мать перенесла рецидивы герпеса, материнские антитела обеспечат ребенка некоторой, (но неполной) защитой против диссеминированной инфекции. Тем не менее даже при наличии рецидивирующей инфекции существует некоторая опасность заражения ребенка во время родов, поэтому в каждом случае первичного или рецидивирующего генитального герпеса у беременной требуется внимательно рассмотреть вопрос о методе родоразрешения. Кесарево сечение бывает показано в тех случаях, когда имеются указания на наличие вируса в половой системе к моменту родов (за исключением тех случаев, когда с момента излития вод прошло 4 часа и более). Если поражения охватывают только наружные половые органы, при рецидивах генитального герпеса ВПГ удается выделить из влагалища лишь в редких случаях. Рекомендуемая схема обследования в таких случаях и показания к кесареву сечению приведены в табл. 54.

Таблица 54. Ведение герпеса половых органов во время беременности

Первичный генитальный герпес:

- а) Подтвердить диагноз — мазок на вирусную культуру
- б) Эктоцервикальный влагалитический мазок, если возможен осмотр в зеркале (осмотр шейки матки на наличие поражений также помогает в диагностике)
- в) Повторять вирусные культуры еженедельно до получения отрицательного результата и (или)
- г) Еженедельные вирусные культуры (шеечно-влагалитические и с участка поражения) с 36 нед беременности (в зависимости от срока беременности в момент развития первичного герпеса половых органов)

Метод родоразрешения:

Влагалищный: Если поражения зажили и хотя бы одна серия культур отрицательная¹ или при безводном промежутке более 4 ч

Кесарево сечение: Если поражения все еще имеются и (или) последние вирусные культуры положительные¹, а воды не излились или излились менее 4 ч назад

Рецидив генитального герпеса или герпес в анамнезе (беременной или ее партнера)

- а) Подтвердить диагноз вирусной культурой при наличии поражения
- б) Еженедельные вирусные культуры (шеечно-влагалитические и с участков поражения в прошлом) с 36 нед беременности

Метод родоразрешения: как указано выше

- в) Если перед родами при отсутствии результатов вирусной культуры
1) имеется поражение (взять мазок на подтверждение)

Метод родоразрешения:

Кесарево сечение — плановое или в течение 4 ч после излития вод

Влагалищное² родоразрешение — если безводный промежуток более 4 ч, роды ускорить. Показано местное применение кожного дезинфицирующего средства, например, повидон-йода (в данной ситуации может быть также показано местное применение цикловира)

- 2) поражений не имеется; влагалитический метод родоразрешения

¹ Надежность результатов культивирования зависит от правильного сбора материала и быстрой доставки его в лабораторию, желательно в рабочие часы. ВПГ вырастает в культуре клеток за 2—3 дня, но рост может и затянуться. В настоящее время появляются чувствительные быстрые методики выявления ВПГ в клинических образцах — справьтесь о них в лаборатории.

² Ребенка надлежит наблюдать в стационаре не менее одной недели.

Простой герпес у новорожденных

Точная частота герпеса у новорожденных неизвестна. В США клинически выявленный герпес отмечается во время родов примерно в 1 из 7500 случаев. Возможно, столько же случаев остаются невыявленными. По подсчетам для ребенка, появившегося на свет через инфицированные родовые пути, риск заражения ВПГ составляет приблизительно 40%. Редкость герпеса новорожденных по сравнению с генитальным герпесом у

беременных позволяет предположить, что бессимптомное выделение вируса из родовых путей, особенно после рецидива, встречается редко.

По данным обзора 250 зарегистрированных случаев герпеса новорожденных, $\frac{2}{3}$ зараженных детей имели диссеминированную инфекцию; смертность среди них составила 90%. Примерно у половины из остальных $\frac{1}{3}$ с локализованной инфекцией был энцефалит, смертность от которого составила 40%, а риск неврологических последствий у выживших детей — также 40%. Несколько детей с видимо локальной кожной или глазной инфекцией также страдали от отдаленных последствий, но в этой группе смертность была незначительной. Отмечались отдельные случаи бессимптомной инфекции. В этой большой выборке значительное число случаев было диагностировано при вскрытии, так что здесь, безусловно, имела место более тяжелая инфекция.

Контакт с вирусом обычно происходит во время родов, инкубационный период длится 5—10 дней. При преждевременном излитии вод может развиваться восходящая инфекция, тогда симптомы появляются раньше. Поверхностные поражения появляются на коже, слизистой оболочке рта и на глазах. Кожные поражения бывают рассеяны и ограничиваются небольшим участком, часто подлежащей частью (головой или ягодицами), позволяя предположить, что важную роль играет длительность контакта с материнской инфекцией во время родов. Энцефалит развивается как изолированное поражение или как часть диссеминированной инфекции, поражающей многие органы. Тяжелая форма диссеминированного герпеса новорожденного может проходить без слизисто-кожных поражений. Болезнь характеризуется такими неспецифическими симптомами, как вялость, плохой аппетит, апноэ, ацидоз и гепатомегалия. От генерализованного «сепсиса» другой этиологии ее можно отличить на основании результатов соответствующих культур (включая биопсию головного мозга), исследования спинномозговой жидкости, лейкоцитоза и отсутствия эффекта от лечения антибиотиками.

Почти половина пораженных герпесом новорожденных бывают недоношенными, многие из них страдают и другими заболеваниями; материнская инфекция повышает риск преждевременных родов, а больной недоношенный ребенок более восприимчив к инфекции. Причины такой повышенной — по сравнению с детьми более старшего возраста и взрослыми — восприимчивости новорожденных детей к серьезной герпетической инфекции непонятны.

Только 50—70% случаев инфекции новорожденных бывают вызваны ВПГII, и лишь менее половины матерей зараженных детей имеют в анамнезе генитальный герпес. Во многих случаях источник инфекции неизвестен. Предполагается, что у некоторых детей источником инфекции являются поражения по-

лости рта или бессимптомное выделение вируса со слюной матери или других взрослых, с которыми ребенок вступает в контакт вскоре после рождения.

Негенитальный герпес у матери и других окружающих ребенка лиц

Вопрос о лечении герпеса полости рта и лица у матери в акушерском стационаре однозначно не решается. Как указывают эпидемиологические данные, инфекция вирусом простого герпеса приобретается при прямом контакте, а наличие материнских антител в сыворотке крови ребенка в определенной степени предохраняет его от заболевания. В литературе нет убедительных данных, указывающих на необходимость изоляции ребенка от матери при наличии в анамнезе у последней рецидивирующего герпеса полости рта. Вместо этого рекомендуется ряд простых мер предосторожности с целью снижения риска заражения ребенка. Матери следует рекомендовать не целовать ребенка, а также надевать маску и тщательно мыть руки перед кормлением, пока ранки мокрые. Другим членам семьи или больничному персоналу при наличии губного герпеса следует избегать контакта с новорожденными детьми. В большинстве больниц существует требование освобождать врачей и средний медицинский персонал при наличии активного герпетического процесса от дежурств в отделении новорожденных и родовом блоке, а также непосредственного ухода за детьми в послеродовом акушерском отделении сроком приблизительно на два дня. Установлено, однако, что примерно 10% взрослых при отсутствии герпетических симптомов время от времени выделяют вирус простого герпеса со слюной, так что случайные невыявленные контакты с этим вирусом неизбежны. Но для развития инфекции требуется тесный прямой контакт, поэтому риск заражения новорожденных от бессимптомных носителей вируса из числа медицинского персонала, возможно, невелик.

Диагностика инфекций, вызванных вирусом простого герпеса

Вирус простого герпеса относительно легко выделяется в культуре клеток. Материал следует без промедления отправлять в лабораторию в соответствующей вирусной транспортной среде. При подозрении на инфекцию ВПГ у грудных детей положительные результаты при культивировании могут дать такие пробы, как мазки или жидкость из кожных пузырьков, мазки с язвы полости рта или глотки, мазки с конъюнктивы, спинномозговая жидкость (в которой при поражении ЦНС обнаруживаются плеоцитоз и повышенное содержание белка), моча и кровь. Вирус может быть выделен и из тканей детей, погибших от инфекции.

Наличие вируса простого герпеса можно выявить более быстро, особенно в тех случаях, когда перед родами требуется срочный диагноз генитального герпеса, с помощью различных методов, в том числе иммунофлюоресценции и энзимосвязанного иммуносорбентного анализа. Чувствительность этих реакций зависит от качества полученных проб, но при оптимальных условиях они положительны почти в 90% случаев, в которых впоследствии удастся выделить вирус. Окрашенные по Папаниколау мазки из шейки матки или с подозрительных участков поражения менее чувствительны, но дают указание на герпетическую инфекцию (вирусные тельца-включения в эпителиальных клетках) примерно в 60% случаев с положительным ростом в культуре.

Лечение

Вирусы простого герпеса относятся к немногим вирусам, поддающимся лечению; однако ценность последнего ограничена. Рецидивирующие простудные «болячки» могут реагировать на частое применение 5-йодо-2-диоксиуридиновой мази при раном начале лечения. Однако ВПГII в целом относительно резистентен к лечению. Лечение генитального герпеса не носит специфического характера и применение повидон-йода, по всей вероятности, не менее эффективно, чем любой другой метод. При угрожающих жизни герпетических инфекциях новорожденных применяют аденин-арабинозид, который, как установлено, способствует значительному улучшению прогноза при диссеминированном герпесе и энцефалите. Однако он потенциально токсичен, в связи с чем при локализованной инфекции его применять не следует. Новый противовирусный агент — ацикловир гораздо менее токсичен и эффективен при угрожающем жизни герпесе и энцефалите. Системное лечение тяжелого первичного генитального герпеса ацикловиром уменьшает тяжесть и продолжительность симптомов болезни и выделение вируса, но его влияние на клиническое течение рецидивов болезни у женщин не установлено. В будущем перспективными представляются сочетания антивирусных агентов, включая интерферон, которые, возможно, дадут оптимальную эффективность при минимальной токсичности. Как только возникает подозрение на герпес новорожденного, показано немедленное лечение даже при явно местном характере инфекции, так как вероятность диссеминации предсказать невозможно, а отдаленные неврологические последствия отличаются значительной частотой даже у тех детей, болезнь которых внешне ограничивалась поражениями кожи и слизистых оболочек.

При подозрении на простой герпес грудного ребенка следует перевести в стационар, располагающий средствами интенсивной терапии и квалифицированным персоналом. Ребенка необходимо изолировать от других детей.

Общие инфекционные заболевания

Вирус ветряной оспы (ветрянки)

Герпетический зостер-вирус (ГЗВ) вызывает ветряную оспу, — как правило, легкое детское заболевание, проявляющееся в генерализованной везикулезной сыпи. Инфекция эта крайне контагиозна и ее в детстве переносят 90—95% городского населения. После первичного инфицирования вирус может существовать в сенсорных ганглиях (чаще всего в дорсальных корешковых, поясничных или тройничных) и в определенных условиях реактивироваться и распространяться по сенсорным нервам, вызывая *Herpes zoster* или опоясывающий лишай.

Во время беременности ветряная оспа редко встречается. За исключением случаев очень тяжелого течения инфекции у матери, она не приводит к повышенному риску гибели плода или развитию преждевременных родов. У взрослых довольно часто отмечаются такие осложнения, как ветряночная пневмония, сопровождающаяся значительной смертностью, которая у беременных, возможно, еще выше. При заражении в первые 16 нед беременности могут иметь место трансплацентарное инфицирование плода и врожденная ветрянка. Риск составляет около 5%; в литературе известно очень немного случаев развития пороков в связи с врожденной ветрянкой. Большинство их связано с первичной ветряночной инфекцией, но иногда пороки развиваются и после опоясывающего лишая. К клиническим проявлениям болезни относятся гипоплазия конечностей (обычно одной конечности), рубцевание кожи, мышечная атрофия, задержка костного развития и сенсорные дефекты; все эти нарушения, очевидно, являются следствиями невропатии в момент инфекции. Могут иметь место дефекты развития глаз, повреждение мозга с атрофией коры и последующей церебральной и психомоторной отсталостью. Выделить вирус ветрянки у зараженных детей не удается.

При заболевании матери ветрянкой в поздние сроки беременности трансплацентарное заражение плода имеет место в 50% случаев. В случае начала болезни в последние пять дней перед родами у зараженных детей ветряночные высыпания появляются через 5—10 дней после рождения, при этом существует высокий риск прогрессирования заболевания с обширной диссеминацией. Около 30% зараженных детей умирает, обычно от ветряной пневмонии. Если от момента заболевания матери до родов проходит более пяти дней, может иметь место врожденная инфекция, но течение болезни носит, как правило, легкий характер, вероятно, вследствие перехода к ребенку материнских антител. Ветряночные высыпания отмечаются при рождении или появляются в первые дни жизни. При отсутствии материнских антител грудные дети менее восприимчивы к распространению инфекции в постнатальном периоде, чем дети старшего возраста или взрослые без иммунной защиты.

Поставить клинический диагноз ветряной оспы у беременной обычно нетрудно. Подтвердить его можно выделением вируса, выявлением вирусного антигена в везикулярной жидкости или серологическими реакциями. Для подтверждения диагноза следует параллельно исследовать сыворотки, взятые в острую фазу болезни и в период выздоровления. Если имеется только сыворотка от выздоравливающей женщины, в ней может определяться специфический иммуноглобулин М.

У детей, заразившихся ветрянкой от матери в ранние сроки беременности, вирус выделить не удается. В данном случае диагноз ставят на основании выявления ветряночных антител, персистирующих в сыворотке крови более трех месяцев, или специфического для ветрянки иммуноглобулина М. Врожденная инфекция, полученная в конце беременности, подтверждается выделением вируса или теми же серологическими реакциями, что и в случае инфекции у матери. Эффективной антивирусной терапии ветрянки не существует. Значительную защиту обеспечивает введение в течение 3 сут после контакта зостерного иммуноглобулина. Он показан детям женщин, заболевших ветрянкой в пределах пяти дней до или после родов.

Вирус эпидемического паротита

Свинка менее контагиозна, чем другие детские инфекционные болезни, например корь или ветрянка, и поэтому относительно более часто встречается у взрослых и во время беременности. Часто она имеет легкое или бессимптомное течение и поэтому может остаться незамеченной. Ее наиболее распространенное клиническое проявление — паротит, который развивается после вирусемии с инкубационным периодом в 2—3 нед с момента контакта. Вирус выделяется со слюной в течение 1 нед до и 2 нед после наступления паротита. При тяжелом течении заболевания возможны такие осложнения, как менингит и панкреатит.

Проспективные и ретроспективные исследования влияния свинки на беременность показали следующее:

а) Свинка у матери в течение I триместра беременности приводит к повышению риска самопроизвольного выкидыша.

В одной из последних работ представлены гистологические данные о наличии некроза, воспаления и вирусных включений в тканях плаценты и плода, полученных при выкидыше после заболевания беременной свинкой. Эти данные позволяют предположить, что гибель плода вызвана трансплацентарным инфицированием, а не специфическим влиянием болезни матери. Описано выделение из тканей плода при аборте как естественных, так и вакцинных штаммов вируса свинки.

б) Мы не располагаем однозначными клиническими свидетельствами того, что свинка у матери способна вызывать врожденные аномалии развития, хотя экспериментально вызванная

инфекция у животных может сопровождаться аномалиями плода. Высказывалось предположение об участии свинки в генезе первичного эндокардиального фиброэластоза. Оно основано на наблюдении, что у детей, страдающих этим редким заболеванием, неизменно отмечается кожная чувствительность к вирусу свинки, хотя большинство не имеет к нему антител. Объяснения этому явлению пока нет, но связь со свинкой у матери не подтверждена.

в) Свинка у матери в III триместре беременности, очевидно, не приводит к повышению частоты преждевременных родов или низкой массы тела новорожденного. Она может, однако, привести к развитию у ребенка перинатальной инфекции. Хотя о подобных случаях сообщается нечасто, одно из недавно опубликованных сообщений о наличии клинических, вирусологических и серологических признаков свинки у детей, матери которых переболели ею незадолго до родов, подтверждает такую возможность. Обычно это неопасная инфекция, но в литературе сообщалось и о развитии в связи со свинкой пневмонии новорожденного.

Подтверждение свинки можно получить путем выделения вируса из слюны (или спинномозговой жидкости) или выявления сероконверсии с образованием антител к антигенам вируса свинки. Связывающие комплемент антитела к двум различным антигенам, обозначаемым как S и V, появляются в разные сроки после наступления заболевания. Вначале образуются S-антитела; их выявление возможно при первом обследовании заболевшей. Даже если титр S-антител уже достиг стабильности, обычно удается установить значительное повышение титра V-антител, которые появляются в более поздние стадии болезни.

Вирус кори

Корь — высококонтагиозная детская инфекционная болезнь. До появления массовой иммунизации в большинстве стран лишь в редких случаях люди достигали зрелости, не переболев корью, поэтому во время беременности ею заболевали редко. Теперь в местах массового проведения иммунизации корь встречается сравнительно редко во всех возрастных группах. Однако, пока ее не удастся искоренить полностью, средний возраст при заболевании корью будет возрастать и все большая часть случаев будет приходиться на зрелый возраст. Субклиническая форма кори встречается редко; клинические симптомы носят тяжелый характер, часто развиваются осложнения, особенно у взрослых. Некоторые данные указывают на большую вероятность развития осложнений, в особенности бактериальной пневмонии, при заболевании корью во время беременности. Так как корь у беременных встречается редко, трудно точно определить ее воздействие на плод, однако можно предположить, что:

а) при тяжелом течении инфекции существует повышенный риск развития преждевременных родов, а также, возможно, выкидыша или гибели плода;

б) любые данные о тератогенности вируса кори и его способности вызывать врожденные аномалии неубедительны, корь у беременной не удастся связать с какими-либо конкретными пороками у ребенка;

в) если мать заболевает корью в конце III триместра беременности, вирус может в ряде случаев проникать через плаценту, вызывая перинатальную инфекцию, тяжесть которой колеблется от легкой преходящей экзантемы до болезни с летальным исходом. Заболевание протекает тяжелее у недоношенных детей. Пока не хватает данных для определения зависимости между промежутком времени от начала болезни у матери до родов и тяжестью перинатальной инфекции.

Энтеровирусы

В литературе описаны внутриутробные и перинатальные инфекции, вызванные всеми основными группами энтеровирусов — вирусами Коксаки, ЕСНО-вирусами и полиовирусами. Полиовирусная инфекция естественного типа в настоящее время практически искоренена (по крайней мере в развитых странах) благодаря массовой иммунизации. В тех местах, где инфекция до сих пор распространена, заболевают ею обычно дети. Если заболевание возникает в начале беременности, последняя может закончиться выкидышем. Заболевание матери полиомиелитом в более поздние сроки беременности может вызвать паралич у ребенка. Другие энтеровирусные инфекции развиваются спорадическими эпидемиями, и их клинические проявления зависят от того, какой из многочисленных серотипов действует в данном случае. Последние различаются в разные годы и в разных частях света. Большинство энтеровирусных инфекций бессимптомны. Обычным проявлением остальных является неспецифическое повышение температуры с симптомами катара верхних дыхательных путей или без них. Асептический менингит и прочие клинические проявления, связанные с конкретными типами или группами энтеровирусов (экзантема, миокардит, диарея, плевродиния и т. п.), встречаются относительно редко, но могут носить характер эпидемий. Хотя энтеровирусная инфекция у новорожденного обычно также бессимптомна, внутриутробное заражение вирусами Коксаки группы В, а в последнее время и некоторыми ЕСНО-вирусами бывает связано с тяжелым течением болезни часто с летальным исходом.

Инфекции, вызванные вирусом Коксаки

У грудных детей довольно часто встречаются инфекции вирусом Коксаки группы А. Большинство из них протекает бес-

симптомно, хотя могут иметь место дыхательные и желудочно-кишечные симптомы. Высказывалось предположение, что инфекция вирусом Коксаки-А в первом триместре беременности иногда приводит к врожденным аномалиям развития плода; несколько вирусов Коксаки группы А считают «виновниками» синдрома внезапной смерти ребенка.

Инфекционные болезни новорожденного, вызванные вирусом Коксаки группы В, имеют тяжелое течение, иногда с летальным исходом. Дети заражаются вирусом Коксаки группы В трансплацентарно, после вирусемии у матери, которая часто протекает бессимптомно или с невыраженной симптоматикой. Другой путь заражения — от матери во время родов или от других взрослых лиц или грудных детей в первые недели жизни. В литературе сообщалось о вспышках нозокомиальной инфекции вирусом Коксаки группы В в отделениях новорожденных акушерских стационаров. Похоже, что заболевают только те дети, у которых отсутствуют материнские антитела к инфицирующему штамму. Инкубационный период короткий — 5—10 дней. Проявления перинатальной инфекции вирусом Коксаки группы В разнообразны. Сообщалось о довольно легких формах болезни, проявляющихся в виде сыпи, лихорадки, асептического менингита и поноса. Однако и тяжелая форма заболевания встречается весьма часто. Ее клиническое течение обычно двухфазно. Оно характеризуется резким развитием симптомов различной степени тяжести, включая лихорадку, отсутствие аппетита, насморк, расстройства стула и т. д. Эти симптомы продолжаются несколько дней и часто сменяются видимым улучшением, вслед за которым наступает клиническое ухудшение, характеризующееся признаками сердечной недостаточности: нарушением дыхания, тахикардией, кардиомегалией, сердечными шумами, электрокардиографическими признаками миокардита с последующим развитием недостаточности периферического кровообращения. Возможно наличие клинико-лабораторных признаков поражения и других органов, в особенности печени (желтуха и аномальные результаты тестов функции печени) и мозга (раздражительность, судороги, изменения спинномозговой жидкости). В некоторых случаях развивается диссеминированная внутрисосудистая коагуляция. Вирусы Коксаки группы В удавалось выделить и при внезапной смерти ребенка. Высказывается предположение, что некоторые случаи синдрома внезапной смерти ребенка являются результатом стремительно развивающегося миокардита.

Диагноз инфекции ставится на основании выделения вируса из спинномозговой жидкости или тканей (сердца или мозга), полученных при вскрытии. Выделение вируса Коксаки группы В из кала или содержимого глотки ребенка на фоне соответствующей клинической симптоматики представляет собой веское (едва ли не однозначное) доказательство его роли как возбудителя данного заболевания. Возможно также выделение виру-

са из содержимого носоглотки или кала матери, если она является источником инфекции ребенка. При летальном исходе на вскрытии обнаруживаются главным образом кардиомегалия с широкораспространенными «пятнами» воспаления, проникающими в мышечные волокна, а также гиперемия и воспаление других органов, в том числе печени, почек, надпочечников и мозга.

Вирусы Коксаки группы В рассматриваются также в качестве возможной причины врожденных аномалий развития. В одном большом проспективном исследовании, охватившем почти 20 000 женщин, серологическое свидетельство инфекции вирусом Коксаки группы В в I триместре беременности сопровождалось значительно повышенным риском развития врожденных аномалий, чаще всего пороков сердечно-сосудистой системы, по сравнению с риском в группе без указания на инфекцию. Большинство случаев инфекции у беременных были бессимптомны. В других исследованиях авторам не удалось выявить корреляции между инфекцией вирусом Коксаки В во время беременности и врожденными аномалиями.

Инфекции, вызванные ЕСНО-вирусом

Неонатальные ЕСНО-вирусные инфекции обычно считаются более легкими, чем инфекции, вызванные вирусами Коксаки группы В. Однако в литературе сообщается о вспышках инфекционных заболеваний у новорожденных, вызванных различными типами ЕСНО-вируса, клинические проявления которых включают в себя диарею, менингит или менингоэнцефалит, повышение температуры, различные виды экзантем и пневмонии. В последние несколько лет все чаще появляются сообщения о тяжелом, часто летальном, заболевании новорожденных, вызванном ЕСНО-вирусом II. Некоторые из этих инфекций передаются восходящим путем, часто проникая через плацентарный барьер. Сообщалось также и о вспышках заболеваний в отделениях новорожденных в стационарах.

Описано несколько случаев, когда женщина обращалась к врачу в конце беременности с повышенной температурой и острой болью в животе, которую иногда относили за счет отслойки плаценты или острого аппендицита. В некоторых случаях сильная боль послужила показанием к срочному кесареву сечению. Тот факт, что, несмотря на кесарево сечение, имела место инфекция у новорожденного, подтверждает предположение о трансплацентарном пути ее передачи. Острая форма заболевания у новорожденного характеризуется быстро прогрессирующей недостаточностью печени и диссеминированной внутрисосудистой коагуляцией; она часто оканчивается летально. Наиболее важные патологические находки при вскрытии — гиперемия, кровоизлияние и некроз ряда органов, в частности почек, надпочечников и печени. Распространенный некроз пе-

чени иногда приводит к разрушению большей части ее паренхимы. В других органах (в том числе в легких и мозговых оболочках) отмечаются очаговые кровоизлияния и признаки воспаления. ЕСНО-вирус II обычно выделяется из тканей, полученных при вскрытии, а также из спинномозговой жидкости, кала и содержимого глотки при жизни ребенка. В литературе сообщалось о сходном заболевании, вызванном другими типами ЕСНО-вируса, но оно является более редким.

Вирусы гепатита

Частота острого вирусного гепатита во время беременности зависит от уровня его распространенности в популяции. Влияние беременности на течение заболевания и болезни на беременность различается в разных частях света. По данным ряда исследований в Северной Америке и Европе, гепатит во время беременности встречается не чаще и протекает не тяжелее, чем вне ее. В то же время на Ближнем Востоке, в Африке и Индии частота гепатита у беременных выше и он сопровождается повышенным риском стремительного развития недостаточности печени. Очевидно, это связано с качеством питания.

Влияние гепатита на исход беременности также бывает различно. Тяжелая форма может привести к преждевременным родам или гибели плода, как и другие тяжелые инфекционные заболевания, но ничто не указывает на повышенный риск врожденных аномалий. Другие влияния зависят от типа возбудителя.

«Вирусный» гепатит вызывают по крайней мере четыре разных возбудителя. Два из них — действительно вирусы; определяются как вирус гепатита А (ВГА) и вирус гепатита В (ВГВ). Определить другие возбудители пока не удалось. Их роль устанавливается путем исключения и вызываемое ими заболевание обозначают как гепатит «не А — не В» (НАНВ). Инфекции, вызванные цитомегаловирусом (ЦМВ), вирусом Эпштейна—Барр (ВЭБ) и некоторыми другими видами, иногда вначале напоминает клинику острого гепатита. Чрезвычайно важно исключить их при гепатите у беременной, поскольку ЦМВ, а в некоторых случаях и ВЭБ оказывают повреждающее влияние на плод (см. главу 9).

ВГА не проникает через плаценту и в перинатальном периоде, по имеющимся данным, не передается. Хронического носительства его в кале или крови не отмечается. Это заболевание проходит само без вмешательства; оно распространяется фекально-оральным путем.

Вирус гепатита В, его эпидемиология и клиника

ВГВ обычно вызывает похожее острое самостоятельно проходящее заболевание, однако у небольшой части заболевших, а также у некоторых лиц, не болевших ранее острым гепатитом,

развивается хроническое гематогенное вирусоносительство. Поверхностный антиген гепатита В (пАгГВ) выявляется в крови, через которую вирус передается другим лицам. Кровь разных людей весьма различается по своей заразности, поскольку для этого требуются группы вирусов (а не только пАгГВ, который продуцируется с избытком и сам по себе не заразен). В качестве показателя заразности чаще всего используется антиген «е» гепатита В (еАгГВ), связанный с интактной вирусной частицей. Он имеется в организме при остром гепатите В, но обычно исчезает вскоре после выздоровления в результате продуцирования антител (анти-еГВ), хотя поверхностный антиген еще остается. Иногда еАгГВ не исчезает и имеется у части бессимптомных носителей пАгГВ. Те лица, у кого он имеется, значительно чаще, чем носители пАгГВ с наличием антиген-еГВ, передают инфекцию. Как частота носительства пАгГВ, так и распространенность еАгГВ среди носителей довольно высоки в некоторых районах земного шара, например, в Юго-Восточной Азии, Китае и Японии, а также среди лиц с хроническим поражением печени, вызванным ВГВ. Частота носительства пАгГВ отчасти зависит от факторов внешней среды, которые увеличивают опасность контакта с инфекцией, в то время как персистенция еАгГВ, очевидно, связано с генетическими факторами, а также возрастом заражения вирусом ГВ. Так, грудные дети, заразившиеся ВГВ путем восходящей передачи от матери, скорее всего будут хроническими носителями как пАгГВ, так и еАгГВ.

Восходящий путь передачи вируса гепатита В

ВГВ передается от матери к ребенку. Известны несколько случаев, когда в результате острой инфекции ВГВ у беременной имел место его трансплацентарный переход и внутриутробное инфицирование плода, что встречается крайне редко. Обычно заражение происходит во время родов или непосредственно после них в результате контакта ребенка с вирусом в околоплодных водах, а также в содержимом влагалища, в крови, грудном молоке и слюне матери. Исход перинатального контакта с возбудителем зависит от наличия в организме ребенка еАгГВ или антител к нему. При наличии еАгГВ существует очень высокий риск развития хронического носительства пАгГВ (часто и при положительной реакции на еАгГВ) после инкубационного периода в 1—3 мес. Это может иметь потенциально серьезные отдаленные последствия, поскольку хроническое носительство связано с относительно высоким риском хронического поражения печени [хронического активного гепатита и (или) цирроза] и (или) гепатоцеллюлярной карциномы, а также в более редких случаях (при наличии генетической предрасположенности) хронических заболеваний почек. Оно создает также постоянный источник инфекции в обществе и чревато серьез-

ными личными и психологическими проблемами для передающего инфекцию лица.

Развитию хронического носительства у ребенка способствуют два обстоятельства:

а) если острый гепатит В имел место в последнем триместре беременности, то еАгГВ часто существует до родов; при этом имеется высокий риск перинатального инфицирования ребенка. Однако при последующих беременностях передача инфекции не возобновляется, за исключением такого маловероятного случая, как развитие хронического носительства у матери.

б) если мать является бессимптомным еАгГВ-положительным носителем пАгГВ, возможно перинатальное инфицирование ребенка, и в целом риск останется на том же уровне при последующих беременностях. Выходящую передачу ВГВ не удастся предотвратить ни кесаревым сечением, ни изоляцией ребенка от матери после рождения.

Когда острая инфекция ВГВ развивается в ранние сроки беременности или когда носительство пАгГВ матерью связано с анти-еГВ, риск развития хронического носительства у ребенка очень мал, хотя и здесь возможна восходящая передача инфекции. В этих обстоятельствах она обычно носит преходящий, бессимптомный характер и может быть обнаружена только на основании кратковременного наличия антигенов в крови, биохимических признаков гепатита или последующего появления антител к пАгГВ (в возрасте 3—6 мес), отсутствующего у матери-носительницы. Частота острого бессимптомного гепатита В у грудных детей, контактировавших с возбудителем во время родов, неизвестна, поскольку частое исследование крови ребенка и длительное наблюдение в целом нецелесообразны. Вероятно, все же он встречается довольно часто. В очень редких случаях у детей развивается тяжелый острый гепатит, иногда со смертельным исходом, который отмечается у всех детей, родившихся у данной матери. Однако эта ситуация встречается столь редко, что не нашла отражения в большинстве исследований, посвященных беременным — носительницам пАгГВ и их потомству.

Профилактика хронического носительства у детей грудного возраста

В ряде исследований последних лет показано, что риск развития хронического носительства можно снизить введением детям группы высокого риска иммуноглобулина гепатита В (IgГВ), содержащего высокий титр анти-пГВ. Применялись несколько разных схем введения. Было установлено, что очень важно первую дозу IgГВ в дозе 0,5—1 мл ввести ребенку как можно быстрее после родов, желательно в первые часы жизни. Дополнительное введение одной или более доз препарата в

первые 3—6 мес жизни еще более снижает риск хронического носительства. Механизм действия IgГВ заключается во временной защите ребенка от инфекции в результате тесного контакта с матерью, а также, возможно, с носителями из числа других членов семьи. После прекращения защитного действия IgГВ контакт с возбудителем продолжается, но пассивно приобретенный иммунитет помогает отсрочить время заражения или снизить его тяжесть, создавая большую вероятность ответной выработки у ребенка защитных антител, устранения вируса и формирования активного иммунитета, что может быть подтверждено продукцией анти-пГВ и устранением вируса. В самое последнее время в дополнение к IgГВ применялась и новая вакцина против гепатита В. Установлено, что она стимулирует активный иммунитет более быстро и эффективно и почти полностью блокирует развитие отдаленного носительства среди детей группы высокого риска. Небольшая часть детей, очевидно, заражается ВГВ внутриутробно, поэтому развитие хронического вирусоносительства не поддается профилактике. Вакцина (вводимая в три приема в возрасте 1 нед, 1 мес и 3 мес) в сочетании с IgГВ, вводимым как можно скорее после рождения, хорошо переносится и дает высокий эффект. В тех странах, где в настоящее время очень высока частота носительства и восходящей передачи гепатита В (ряд районов Восточной и Юго-Восточной Азии), сочетанное применение IgГВ и вакцины против гепатита В у новорожденных, подверженных повышенному риску восходящего заражения от матери, приводит к постепенному снижению частоты инфекции ВГВ, приобретенной в ранний период жизни, и связанного с ней риска развития в будущем потенциально летальных заболеваний печени.

В тех регионах, где уровень носительства вируса гепатита В низок, массовое обследование беременных на пAgГВ может оказаться неоправданным. Однако возможно выявление определенных групп, где эта частота достаточно высока, чтобы оправдать исследования во время беременности. В такие группы риска войдут переселенцы из районов высокой эндемичности этой болезни; работники здравоохранения (лабораторный и клинический персонал), имеющие дело с кровью; больные хроническими заболеваниями печени; лица, неразборчивые в половых связях и принимающие внутривенные препараты.

Если удается установить, что беременная является носительницей пAgГВ, ее сыворотку крови необходимо по возможности проверить на eAgГВ, и при наличии последнего ребенку следует сразу после рождения ввести IgГВ, а через неделю начать курс вакцинации против гепатита В. Если исследование на eAgГВ провести невозможно (эти методики имеются лишь в немногих лечебных учреждениях), представляется оправданной иммунизация всех детей от матерей-носительниц пAgГВ или женщин, перенесших острый гепатит В во второй половине беременности.

Родоразрешение у носительниц пАгГВ

Ведя роды у носительниц пАгГВ, следет принять меры по предохранению персонала от риска заражения ВГВ. Персонал должен быть в резиновых перчатках и непромокаемых фартуках; кровь следует немедленно смывать с твердых поверхностей (пол, каталки) сильным раствором гипохлорита; неострые материалы одноразового пользования следует помещать в непроливаемый мешок, острые — в жесткий контейнер для последующего сжигания или уничтожения другим надежным способом; запачканное кровью белье следует сложить в специальный «инфекционный» бак, а инструменты многократного использования — вымыть для удаления крови (в перчатках), а затем обработать в автоклаве. Если врач или акушерка порезался острым скальпелем или укололся иглой, загрязненными кровью роженицы, ему надлежит как можно быстрее ввести иммуноглобулин гепатита В (с повторным введением через 6 нед). В послеродовом периоде испачканные кровью тампоны и марля должны выбрасываться (желательно самой роженицей) для сжигания, белье — складываться в «инфекционный» бак. Ни родильница, ни ее ребенок не подлежат изоляции; грудное вскармливание не противопоказано. Хотя ВГВ может выделяться с молоком, ничто не указывает на повышение при кормлении грудью риска последующего развития вирусносительства.

Mycobacterium tuberculosis

Несмотря на снижение заболеваемости и особенно смертности от туберкулеза (ТБ) за последние 40 лет, во многих районах мира он все еще остается серьезной проблемой здравоохранения. В странах Запада эта проблема занимает не столь важное место, как в развивающихся странах. Однако во многих районах Северной Америки, Северной Европы и Австралии новые случаи ТБ появляются со значительной, а иногда и возрастающей частотой. Частота ТБ во время беременности зависит не только от его распространенности в данной популяции, но и от того, проводится ли массовое обследование с целью его выявления, так как болезнь эта почти в 50% случаев протекает бессимптомно или, несмотря на соответствующую симптоматику, не подозревается. Оправданы ли затраты на массовое обследование на ТБ во время беременности, зависит от масштабов проблемы. В большинстве западных стран оно оправдано только в определенных группах высокого риска, в которые входят беременные с ТБ в анамнезе или в семье, а также с соответствующими клиническими симптомами. Обычные методы массового обследования на ТБ — рентгенологическое исследование грудной клетки и реакция Манту. Во время беременности рекомендуется избегать рентгеновского облучения из-за его воз-

можного неблагоприятного влияния на плод. Хотя при правильном экранировании во время исследования грудной клетки плод подвергается минимальному облучению, массовое рентгеновское обследование оправдано только при достаточно высокой вероятности положительного результата. Массовое проведение реакции Манту имеет минимальную ценность у тех женщин, кому ранее была сделана прививка БЦЖ. У прочих положительный результат еще не означает наличия активного патологического процесса, но он служит средством выявления группы высокого риска, нуждающейся в дальнейшем обследовании (рентгенологическое исследование грудной клетки, посев мокроты на микобактерии туберкулеза). Для проведения пробы Манту требуется, чтобы пациент повторно явился через 48—72 часа для измерения размеров кожной реакции. В условиях загруженной дородовой консультации организация такого контроля в массовом масштабе может вызвать затруднения.

В прошлом существовало много противоречивших друг другу мнений относительно влияния беременности на течение туберкулеза и наоборот. Удалось установить, что в конце беременности имеет место специфическое ослабление реакции лимфоцитов на очищенный белковый дериват (туберкулин); есть и другие данные о снижении клеточного иммунитета, особенно в III триместре беременности. Однако клинически ничто не указывает на то, что беременность в значительной степени изменяет уровень риска реактивации инфекции у женщин с неактивным или ранее леченным заболеванием. В прошлом нелеченая тяжелая форма ТБ легких обычно начинала быстро прогрессировать в конце беременности и в послеродовом периоде, при легкой форме такого ухудшения не наблюдалось. Прогрессирование болезни, вероятно, было вызвано не только связанным с беременностью ослаблением клеточного иммунитета, но и различными неспецифическими факторами, включая плохое питание, физическую и домашнюю перегрузку и переутомление. Никакие данные, конечно, не указывают на то, что беременность как бы то ни было влияет на восприимчивость к лечению или результаты правильного лечения туберкулеза.

В большинстве случаев ТБ не оказывает значительного действия на исход беременности, в частности, не отмечено повышения общей частоты преждевременных родов или перинатальной смертности. Врожденный ТБ встречается редко; его трудно отличить от других перинатальных инфекций, разве что подозрение на него возникает рано и подтверждается исследованием плаценты и ранним обследованием ребенка. Развитие врожденного ТБ обычно не зависит от степени тяжести заболевания у матери; его едва ли можно заподозрить, если болезнь у матери протекает бессимптомно или проявляется в таких неспецифических симптомах, как лихорадочное состояние после родов.

Наиболее распространенным проявлением инфекции у беременных, как и у других лиц, является туберкулез легких. У 50% заболевших он протекает бессимптомно. Чаще всего ТБ проявляется в повышении температуры, кашле, ночном пототделении, слабой прибавке массы тела. В редких случаях развивается туберкулезный менингит и вовлечение в процесс почек и скелета. Хотя туберкулез половых органов у женщин часто приводит к бесплодию, он встречается и у беременных женщин. Обычно он протекает бессимптомно, и при отсутствии признаков поражения легких диагностировать его очень трудно. Иногда при кесаревом сечении случайно обнаруживают туберкулезный сальпингит или перитонит органов малого таза. Возможно поражение плаценты, которое возникает в результате прямого перехода с пораженного участка эндометрия или гематогенным путем.

Диагноз ТБ ставят на основании выявления кислотоустойчивых бацилл и(или) выделения микобактерий туберкулеза из соответствующих клинических сред, обычно из мокроты. Иногда диагноз помогает поставить гистологическое исследование тканей (за исключением плаценты).

Лечение следует начинать, как только появляются достаточно убедительные свидетельства активного туберкулезного процесса после получения всех нужных материалов для культивирования. Принципы противотуберкулезной терапии во время беременности в целом такие же, как и вне ее. Первоначально назначают 2—3 препарата — для получения результатов культивирования и проб на чувствительность или в зависимости от клинической реакции. По крайней мере следует провести полный курс лечения двумя антибиотиками, что обычно составляет 12—18 мес. Выбор антибиотиков различается в разных лечебных учреждениях. Изониазид включают в схему практически повсеместно. Во многих центрах стрептомицин и парааминосалицилловую кислоту (ПАСК) как противотуберкулезные препараты первого ряда заменили этамбутолом и рифампицином. Хотя стрептомицин и ПАСК, как установлено, не оказывают вредного воздействия на беременность (за исключением самого незначительного риска повреждения VIII пары черепно-мозговых нервов плода стрептомицином), их прием представляет относительные трудности. Стрептомицин вводят внутримышечно, а большое количество таблеток ПАСК на ежедневный прием больным неприятно, поэтому и выполнение предписаний врача не так надежно. Рифампицин во время беременности широко не применяется; в настоящее время не рекомендуется принимать его в I триместре беременности. Однако данные, указывающие на его тератогенность или другие вредные воздействия на плод, отсутствуют. Изониазид и этамбутол представляют собой самое распространенное сочетание препаратов для лечения ТБ во время беременности. При очень тяжелой форме болезни, когда есть подозрение на резистент-

ность к антибиотикам или имеются противопоказания к применению одного из двух указанных антибиотиков, можно дополнительно или альтернативно назначить стрептомицин или рифампицин. Во время беременности, как и вне ее, за лечением туберкулеза желателно наблюдать врачу, имеющему опыт применения противотуберкулезных препаратов. Больная должна находиться под наблюдением, а вступающие с ней в контакт лица подлежат обследованию. Необходимы регулярные осмотры больной для оценки клинико-бактериологической реакции на лечение и выявления вредных побочных действий лекарственной терапии. Чтобы избежать рецидива болезни и развития резистентности к антибиотикам, очень важно неукоснительно выполнять требования врача. Поэтому чрезвычайную важность имеют исчерпывающее объяснение врача о природе заболевания, его лечения и прогнозе, а также соответствующие вспомогательные службы.

Наличие туберкулезной инфекции не влияет на выбор метода родоразрешения, который определяется по обычным акушерским критериям. При необходимости проведения анестезии при активном туберкулезе легких предпочтение следует отдать эпидуральному обезболиванию. За исключением тех случаев, когда посевы мокроты больной отрицательны, следует принимать соответствующие меры предосторожности, чтобы оградить персонал и других рожениц от инфекции. Роды у больной туберкулезом следует принимать в отдельном помещении; она должна быть в маске. Ухаживающий за ней персонал или посетители должны быть в халатах и масках. В целом такие меры предосторожности нужны только в том случае, если диагноз ТБ поставлен (или заподозрен) в момент поступления в родильное отделение или за 1—2 нед до родов.

В тех случаях, когда стоит вопрос о возможности ТБ или когда женщина к моменту родов уже получает противотуберкулезное лечение, плаценту оставляют для культивирования и гистологического исследования.

Доказанный врожденный ТБ встречается редко. За 30 лет, прошедших с момента появления эффективных противотуберкулезных препаратов, в англоязычной литературе описано менее 50 таких случаев. Однако в популяциях с относительно высокой частотой ТБ врожденное заболевание, несомненно, встречается чаще. Растущая иммиграция из районов высокого риска, вероятно, приведет к появлению и в более развитых странах случаев врожденного ТБ.

Инфицирование плода может быть вторичным по отношению к инфекции эндометрия или плаценты, хотя последняя может иметь место и без поражения плода. Ребенок может также заразиться при вдыхании зараженных околоплодных вод или содержимого половых путей во время родов. В тех случаях, когда возбудитель проникает к плоду через плаценту, первичным участком поражения становится печень. Первичная респиратор-

ная инфекция развивается наиболее часто при заражении ребенка путем вдыхания зараженного материала. В каждом из этих случаев может иметь место генерализованное гематогенное распространение инфекции, так что они имеют сходную клиническую симптоматику, хотя болезнь может наступать в разном возрасте. Большинство детей, матери которых болели туберкулезом во время беременности, при рождении практически здоровы. В этих случаях клиническое проявление инфекции можно предотвратить соответствующими мерами профилактики. Если мать уже получает лечение по поводу ТБ или при посеве мокроты на микобактерии туберкулеза имеются отрицательные результаты, изолировать от нее ребенка нет необходимости. Ребенка целесообразно изолировать от матери, если диагноз ТБ поставлен недавно, а в мокроте содержится большое количество кислотоустойчивых палочек. Однако изоляция не всегда предотвращает развитие туберкулеза у новорожденного, вероятно потому, что ребенок подвергался действию инфекции во время родов. Если об этом факте известно, то ребенку следует на 6—8 нед назначить изониазид и провести в это время пробу Манту. При отрицательном результате можно предположить, что заражения не произошло, и сделать ребенку противотуберкулезную прививку (БЦЖ). Если мать к моменту родов уже получает адекватную противотуберкулезную терапию, а результаты посевов у нее отрицательные, вакцинация проводится ребенку в первые 6 нед жизни. Вакцинация эффективна более чем в 90% случаев, создавая конверсию Манту и обеспечивая длительную защиту от инфекции при однократной инъекции. Основным недостатком этого метода является невозможность в последующем применять пробу Манту для диагностики туберкулезной инфекции, если таковая возникает. По этой причине в качестве альтернативы для детей, подвергшихся риску туберкулезной инфекции или имеющих шанс подвергнуться ему в будущем, предлагается длительная профилактическая терапия изониазидом. Однако длительная терапия изониазидом связана с риском нерегулярного приема, поэтому, если нельзя гарантировать надлежащий контроль, рекомендуется вакцинация БЦЖ. Об отдаленных последствиях терапии изониазидом в грудном возрасте известно очень мало, однако риск невротоксичности у детей представляется более низким, чем у взрослых.

Малярийные паразиты

Малярию вызывают простейшие рода плазмодиев (чаще всего *P. vivax* и *P. falciparum*), которые передаются человеку при укусе малярийного комара. Эта болезнь носит эндемический характер в обширных областях Южной Америки, Африки и Азии. В странах, находящихся за пределами эндемии, ее частота возрастает за счет посетивших эти места путешественников.

Острые приступы малярии или ее рецидивы во время беременности связаны с довольно высокой частотой выкидыша, мертворождения или преждевременных родов. Клиническая симптоматика (высокая температура, озноб и миалгия) напоминает картину острого пиелонефрита беременных. У всех беременных с такими симптомами, побывавших в эндемическом очаге, следует предполагать возможность развития заболевания. Малярия, вызванная *P. vivax*, может наступить через несколько месяцев после последнего контакта с инфекцией, при этом рецидивы более вероятны во время беременности. Более серьезное заболевание, вызванное *P. falciparum*, обычно развивается вскоре после возвращения из эндемического очага (поскольку в отличие от *P. vivax* у нее нет внеэритроцитарного резервуара). Если болезнь не распознать и своевременно не начать лечения, эта форма малярии может закончиться летальным исходом.

У детей, родившихся живыми у женщин с острой или рецидивирующей малярией и не имеющих иммунитета, в результате плацентарной передачи паразита может развиваться врожденное заболевание. У жителей эндемических районов часто вырабатывается высокая степень гуморального иммунитета. Даже при наличии хронической малярии с обострениями во время беременности и обнаружении малярийных паразитов в плаценте инфицирование плода встречается редко, вероятно потому, что его предохраняет высокий уровень материнских антител.

Поскольку малярия может иметь губительные для беременности последствия, беременным женщинам, пребывающим в районах малярийной эндемии, чрезвычайно важно принимать меры профилактики. Любой возможный риск воздействия противомаларийных препаратов на плод во много раз превышает опасность развития малярии у матери. Из противомаларийных препаратов чаще всего применяют хлорохин; он эффективен против всех видов плазмодиев, за исключением некоторой части *P. falciparum*, выработавших устойчивость к нему (они встречаются в некоторых районах мира, в частности в Южной Америке и Юго-Восточной Азии). Хлорохин широко применяют во время беременности как для профилактики, так и для лечения малярии без вредных воздействий, хотя эксперименты на животных указывают на теоретическую возможность повреждения глаз у плода. По возвращении из эндемической области рекомендуется проведение профилактического курсаprimaхина с целью уничтожения внеэритроцитарных форм *P. vivax*. Считается, что этот препарат также не оказывает вредного воздействия на беременность.

В районах распространения резистентных к хлорохину *P. falciparum* для профилактики чаще всего используют сочетания пириметамин+сульфадоксин («фансидар») и пириметамин+дапсон («малоприм»). Пириметамин представляет собой

антифолат и как таковой теоретически противопоказан в I триместре беременности. Однако в прошлом он весьма широко использовался как отдельный препарат в дозах, обеспечивающих профилактическое антималярийное действие, без признаков тератогенности. Дапсон также широко применялся (в гораздо более высоких дозах для лечения проказы) без явных вредных воздействий на беременность. Риск развития у ребенка ядерной желтухи в связи с приемом сульфаниламидов в III триместре беременности хорошо известен, но эти препараты можно назначать без опасений в начале беременности. Тем не менее мнения по вопросу о целесообразности назначения беременным фансидара или малоприма разноречивы. Как и при назначении беременным любого другого препарата, любой риск, связанный с их применением, следует соотносить с риском болезни, против которой они применяются. Вероятность заражения *P. falciparum* зависит от распространенности этого паразита и степени его резистентности к хлорохину в данной стране. Эти факторы претерпевают постоянные изменения и новейшие сведения при необходимости следует запрашивать через органы здравоохранения. В некоторых районах для профилактики достаточно одного хлорохина, особенно если женщина посещает только городские центры. Во многих странах *P. falciparum* встречается реже, чем другие виды, так что резистентность к хлорохину может быть неполной.

В беседе с пациенткой врачу следует подчеркнуть важность соблюдения правил приема препарата; важно также рекомендовать использование защитной одежды, сеток от комаров и специальных репеллентов, чтобы снизить вероятность комариных укусов. Ни одна из схем профилактики не может дать полной гарантии, поскольку распространение *P. falciparum* и степень его резистентности к противомаларийным препаратам постоянно возрастают. Путешественникам следует рекомендовать сообщать своему лечащему врачу о возможном контакте с малярией, если симптомы возникнут после прекращения профилактического курса.

Список литературы

Гонорея

- Goodrich J. T. Treatment of gonorrhoea in pregnancy. — Sexually transmitted Diseases (Suppl.), 1979, 6, 168—173.
Lossick J. G. Prevention and management of neonatal gonorrhoea. — Sexually Transmitted Diseases (Suppl.), 1979, 6, 192—194.
Solola A. S., Ryan G. M., Ling F. W. Gonorrhoea during the intrapartum period. — Amer. J. Obstet. Gynec., 1982, 144, 351—352.

Хламидийные инфекции

- Frommell G. T., Rothenberg R., Wang S., McIntosh K. Chlamydial infection of mothers and their infants. — J. Pediat., 1979, 95, 28—32.

- Hammerschlag M. R., Chandler J. W., Alexander E. R., English M., Chiang W.-T., Koutsky L., Eschenbach D. A., Smith J. R.* Erythromycin ointment for ocular prophylaxis of neonatal chlamydial infection. — J.A.M.A., 1980, 244, 2291—2293.
- Heggie A. D., Lumiaco G. G., Stuart L. A., Gyves M. T.* Chlamydia trachomatis infections in mothers and infants. — Amer. J. Dis. Child., 1981, 135, 507—511.
- Martin D. H., Koutsky L., Eschenbach D. A., Dalling J. R., Alexander F. R., Benedetti J., Holmes K. K.* Prematurity and perinatal mortality in pregnancies complicated by maternal Chlamydia trachomatis infections. — J.A.M.A., 1982, 247, 1585—1588.
- Radkowski M. A., Kranzler J. K., Beem M. O., Tipple M. A.* Chlamydia pneumonia in infants. Radiography in 125 cases. — Amer. Roentgenol., 1981, 137, 703—706.

Простой герпес

- Boehm F. H., Estes W., Wright P. F., Growdon J. F.* Management of herpes simplex virus infection occurring during pregnancy. — Amer. Obstet. Gynec., 1981, 141, 735—740.
- Grossman J. H., Wallen W. C., Sever J. L.* Management of genital herpes simplex virus infection during pregnancy. — Obstet. and Gynec., 1981, 58, 1—4.
- Nahmias A. J., Visintine A. M.* Herpes simplex. In: Remington J. S., Klein J. O. (Eds) Infectious Diseases of the Fetus and Newborn Infant. W. B. Saunders and Co., Philadelphia, 1976, 156—190 p.
- Whitley R. J., Nahmias A. J., Visintine A. M., Fleming C. L., Alford C. A.* The natural history of herpes simplex virus infection of mother and newborn. — Pediatrics, 1980, 66, 489—494.
- Yeager A. S., Arvin A. M., Urbani L. J., Kemp J. A.* Relationship of antibody to outcome in neonatal herpes simplex virus infection. — Infect. Immun., 1980, 29, 532—538.

Ветряная оспа, корь, свинка

- Garcia A. G. P., Pereira J. M. S., Vidigal N., Lobato Y. Y., Pegado C. S., Castelo Branco J. P.* Intrauterine infection with mumps virus. — Obstet. and Gynec., 1980, 56, 756—759.
- Young N. A.* Chickenpox, measles and mumps. In: Remington R. S., Klein J. O. (Eds) Infectious Diseases of the Fetus and Newborn Infant. W. B. Saunders and Co., Philadelphia, 1976, pp. 521—586.

Энтеровирусы

- Cherry J. D.* Enteroviruses. In: Remington J. S., Klein J. O. (Eds) Infectious Diseases of the Fetus and Newborn Infant. W. B. Saunders and Co., Philadelphia, 1976, 366—413.
- Modlin J. F.* Fatal echovirus 11 disease in premature neonates. — Pediatrics, 1980, 66, 775—780.

Гепатит В

- Beasley P. R., Lin C.-C., Wang K.-Y., Hsieh F.-J., Hwang L.-Y., Stevens C. E., Sun T.-S., Szmuness W.* Hepatitis B immune globulin (HBIG) efficacy in the interruption of perinatal transmission of hepatitis B virus carrier state. — Lancet, 1981, 2, 388—393.
- Gilbert G. L.* Vertical transmission of hepatitis B. — Med. Aust., 1981, 1, 280—285.

Туберкулез

- Avery M. E., Wolfsdorf J.* Diagnosis and treatment: Approaches to newborn infants of tuberculous mothers. — Pediatrics, 1968, 42, 519—522.

- Hageman J., Shulman S., Schreiber M., Luck S., Yoveg R.* Congenital tuberculosis: Critical reappraisal of clinical findings and diagnostic procedures. — *Pediatrics*, 1980, 66, 980—984.
- de March A. P.* Tuberculosis and pregnancy. Five to ten year review of 215 patients in their fertile age. — *Chest*, 1975, 68, 800—804.
- Schaefer G., Zervoudakis I. A., Fuchs F. F., David S.* Pregnancy and pulmonary tuberculosis. — *Obstet. and Gynec.*, 1975, 46, 706—715.

Молярия

- Lal H., Singh N., Kumar L. R.* Neonatal malaria. — *Indian J. Pediat.*, 1981, 48, 189—192.
- Reinhardt M. C.* Effect of parasitic infections in pregnant women. In: *Perinatal infections. Ciba Foundation Symposium*, 1980, 77, 149—170, *Excerpta Medica*.
- Report of meetings convened by the Ross Institute.* Malaria prevention in travelers from the United Kingdom. — *Brit. Med. J.*, 1981, 283, 214—218.

Инфекционные заболевания матери во время беременности и в послеродовом периоде

Г. Л. ГИЛБЕРТ (G. L. GILBERT)

Введение: беременность и реакция организма на инфекцию

Женщины в целом менее восприимчивы к инфекционным заболеваниям и их осложнениям, чем мужчины. Поскольку это наблюдение справедливо для всех возрастов, предполагается, что данное явление определяется не гормональными различиями между полами, а наличием определенного гена или генов на X хромосоме. Хотя частота и происхождение большинства инфекционных заболеваний у беременных женщин не имеют значительных отличий от таковых вне беременности, во время беременности происходит ряд анатомо-физиологических изменений, способных изменить характер реагирования организма на возбудителей инфекции; некоторые инфекции во время беременности действительно отличаются более тяжелым течением или более высокой частотой.

Отмечено, например, что во время некоторых эпидемий у беременных грипп протекает тяжелей и связанная с ним смертность значительно выше, чем в популяции в целом. Во время эпидемии гриппа в 1918 г. чрезмерная смертность среди беременных, возможно, отчасти объяснялась повышенной смертностью от пневмококковой пневмонии, которая также чаще поражает беременных, особенно в последнем триместре. В настоящее время в результате применения антибиотиков это осложнение как причина смерти больше не встречается. Однако даже во время эпидемии азиатского гриппа 1957—58 гг. риск развития легочных осложнений среди беременных был выше, чем в группе молодых небеременных здоровых в остальных отношениях женщин. У беременных ветряная оспа чаще осложняется пневмонией, чем вне беременности, причем последняя может быть очень тяжелой. Неизвестно, вызвано ли повышение сте-

пени риска и тяжести этих инфекций нижних отделов дыхательных путей изменениями физиологии дыхательных органов или изменениями иммунной реактивности у беременных. Инфекции же верхних отделов дыхательных путей встречаются у беременных не намного чаще и протекают не тяжелее, чем вне беременности (хотя и вызывают временами бóльший дискомфорт).

Во время беременности происходит ряд изменений как неспецифических, так и специфических защитных механизмов организма-хозяина. Так, у большинства беременных отмечается абсолютное и относительное увеличение числа нейтрофилов периферической крови, а также повышение фагоцитарной и бактерицидной активности полиморфных клеток и макрофагов. Экспериментальные исследования на крысах показали, что фагоцитарную активность стимулируют эстрогены, особенно эстриол. Кроме того, при беременности наблюдается снижение концентрации железа в сыворотке крови и повышение общей связывающей способности железа в результате увеличения содержания трансферрина. Эти изменения, очевидно, приводят к повышению сопротивляемости бактериальным инфекциям, сокращая доступное бактериям железо. С антибактериальной активностью связывают наличие в амниотической жидкости трансферрина, а в молоке — лактоферрина (сходного железосвязывающего белка).

С другой стороны, во время беременности отмечается общее ослабление клеточного и гуморального иммунитета (см. главу 15). Предполагается, что это подавление материнского иммунитета является одним из механизмов, предохраняющих плод от иммунологического отторжения организмом матери. Это связано с повышением во время беременности частоты таких инфекционных заболеваний, как диссеминированный листериоз, кампилобактериоз, а также реактивация латентной цитомегаловирусной инфекции, которые обычно развиваются только у лиц с подавленным иммунитетом. Наконец, у беременных может более тяжело протекать простой герпес, а его вирус дольше выделяться из шейки матки, чем у небеременных женщин. Беременность, однако, не оказывает очевидного влияния на течение многих других инфекций, поражающих чаще и тяжелее лиц с подавленным иммунитетом.

Существует несколько типов инфекции, помимо вышеупомянутых, изменяющих под воздействием беременности характер течения и (или) частоту или исключительно с ней связанных. К ним относятся некоторые инфекции нижнего отдела половой системы (например, влагалищный кандидоз и генитальные кондиломы), инфекции верхнего отдела половой системы, септический аборт, хориоамнионит, послеродовые инфекции, воспалительные заболевания молочной железы и острый пиелонефрит.

Инфекции нижних отделов половых путей

Кольпит

Кольпит может причинять большое беспокойство беременным женщинам. У беременных обычно увеличивается количество нормальных выделений, так что жалобы на их наличие еще не указывают на инфекцию. Гонококковые и хламидийные инфекции, как правило, сопровождаются патологическими выделениями из шейки матки. В связи с этим перед началом лечения очень важно провести клиническое исследование со взятием соответствующих мазков и материала на посев (см. главу 11). Клинические симптомы не всегда типичны; кроме того, могут быть обнаружены несколько потенциальных возбудителей. Однако клиническое обследование часто дает возможность поставить предположительный диагноз.

Наиболее распространенной причиной вульвовагинита является кандидоз, особенно во время беременности, когда он зачастую не поддается лечению. При этом отмечаются густые белые выделения, обычно без неприятного запаха, зуд и болезненность при пальпации пораженного участка, дизурия и диспареуния с покраснением, экскориацией и отеком влагалищной стенки и вульвы. На окрашенных по Граму влагалищных мазках или во влажных препаратах видны прорастающие дрожжи; эти организмы легко поддаются выделению. Наиболее распространенным видом дрожжей является *Candida albicans*; в настоящее время все чаще аналогичную роль играет *C. glabrata* (по старой номенклатуре *Torulopsis glabrata*). Когда клиническая симптоматика и лабораторные данные типичны, диагноз поставить просто и потребность в лечении очевидна. Однако в небольших количествах кандиды имеются во влагалище довольно часто и их росту способствует низкая величина pH и сниженное содержание большинства видов бактерий (за исключением лактобацилл), особенно выраженные во время беременности. Если в мазках и культурах определяется небольшое количество *C. albicans*, их важность сомнительна. При отсутствии типичной клинической картины следует искать другую причину влагалищных выделений. При отсутствии симптомов показания к лечению отсутствуют, хотя некоторые авторы высказываются в пользу массового обследования беременных на влагалищный кандидоз и его лечения с целью профилактики перинатальной колонизации или инфицирования ребенка. Известно несколько случаев врожденного тяжелого или внутриутробного кандидоза, однако он встречается крайне редко. Колонизация организма ребенка отмечается часто, но она обычно бессимптомна или имеет легкие проявления. Назначение матери соответствующей терапии не дает гарантий предотвращения колонизации.

В тех случаях, когда влагалищный кандидоз требует ле-

чения, препаратом выбора является нистатин (в виде свечей или крема). В последние годы появился ряд других эффективных противогрибковых препаратов, обладающих некоторыми преимуществами, в частности эффективностью при более коротких курсах лечения. Однако опыт их применения во время беременности недостаточен, чтобы с уверенностью говорить об их безопасности. С другой стороны, нистатин широко применяется без вредных последствий. В некоторых случаях, особенно во время беременности, могут потребоваться повторные курсы лечения. Генитальный кандидоз во время беременности, как и вне ее, особенно часто возникает после курса антибиотиков широкого спектра действия, а также чаще встречается и труднее поддается лечению на фоне диабета. Поэтому у беременных женщин с рецидивирующим кандидозом важно исключить вероятность гестационного диабета.

В настоящее время вторым по распространенности возбудителем влагалищных выделений считается *Gardnerella vaginalis*. Как и кандиды, гарднереллы обычно имеются в небольших количествах во влагалище здоровых женщин. В целом влагалищная среда во время беременности не способствует их росту. Подобно многим анаэробным бактериям и факультативным комменсалам их рост подавляется низким рН и преобладанием лактобациллярной флоры. Наличие гарднереллы имеет значение только в том случае, если беременная жалуется на такие типичные симптомы, как неприятные и часто обильные выделения из влагалища на фоне относительно небольшого местного раздражения или признаков воспаления. Величина рН влагалищного содержимого превышает норму (4,5—5,5). Во влажном препарате или окрашенном по Граму мазке влагалищного отделяемого обычно можно увидеть многочисленные коккобациллы, часто покрывающие поверхность многочисленных эпителиальных клеток (ключевых клеток). В мазках можно увидеть анаэробные бактерии, лактобациллы обычно отсутствуют; гнойных клеток мало или нет совсем. Этот микроорганизм легко поддается выделению с помощью соответствующих обогащенных сред и анаэробной или обогащенной CO_2 атмосферы, но, за исключением случаев значительного роста, его диагностическая ценность вызывает сомнения.

Как показали исследования последнего времени, этот организм довольно часто удается выделить из мочи. Диагностическая ценность этого метода неизвестна, но, возможно, он связан с видимо стерильной пиурией и(или) протеинурией. В литературе сообщалось о вызванных этим организмом инфекциях перинатального периода, но такие случаи очень редки. Если наличие влагалищных выделений требует лечения, эффективно применение целого ряда веществ. Во время беременности проще и безопаснее всего использование местного действующего препарата для подкисления влагалищного отделяемого, что позволяет уменьшать величину рН и количество *Gardnerella vaginalis* и

способствует восстановлению популяции лактобацилл. Другой наиболее распространенный метод — применение метронидазола, к которому этот организм (в отличие от большинства других неанаэробных бактерий) чувствителен, так же как и смешанная популяция анаэробных бактерий, часто сопутствующих *G. vaginalis* и, возможно, вносящий свой вклад в развитие вышеуказанных симптомов. Каким бы ни был механизм действия препарата, метронидазол часто (хотя и не всегда) дает эффект. Однако его применение противопоказано в I триместре беременности. Пока остаются сомнения относительно его тератогенного действия и, возможно, отдаленных канцерогенных последствий, желательно избегать его применения также и в поздние сроки беременности и в период лактации, особенно при легких формах кольпита, даже если он и беспокоит беременную.

Trichomonas vaginalis — хорошо известная, но относительно редкая причина влагалищных выделений. Эти анаэробные простейшие передаются половым путем и, хотя инфекция у женщин может быть бессимптомной, как это имеет место у мужчин, наличие во влагалище этих организмов не считается нормальным. Трихомонадный кольпит часто сопровождается обильными пенистыми неприятно пахнущими выделениями, а также местной болезненностью и воспалением, хотя клиническая картина не всегда типична. При этой форме кольпита имеются и анаэробные бактерии, и подобно последним росту трихомонады не способствуют условия во влагалище, создающиеся во время беременности. Это заболевание встречается особенно у женщин с другими венерическими болезнями. Диагноз ставится быстро на основании исследования влажного препарата влагалищного содержимого в теплом солевом растворе. Характерной чертой является стремительная подвижность трихомонад.

Другой вариант диагностики, позволяющий быстро выявить *S. vaginalis*, — окрашивание мазков акридиновым оранжевым или посев влагалищного отделяемого на соответствующую среду, что требует инкубации в течение не менее 48 ч. Методом выбора при лечении трихомоноза является метронидазол, назначаемый как женщине, так и ее половому партнеру. Однако здесь уместны все те же предостережения относительно назначения метронидазола беременным, что и при *G. vaginalis*. Часто эффективно местное лечение натамицином, клотримазолом, повидон-йодом или подкисляющим препаратом, особенно в тех случаях, когда симптомы незначительны. Партнера тем не менее следует лечить метронидазолом. *T. vaginalis* может перейти от зараженной матери к ребенку во время родов. Влагалищный эпителий у девочек восприимчив к инфекции под воздействием материнских эстрогенов, что способствует появлению трихомонадных влагалищных выделений. Обычно такой кольпит проходит без лечения через 2—3 нед в связи с падением уровня эстрогена. Лечение требуется редко.

Остроконечные кондиломы

Генитальные кондиломы вызывает передающийся половым путем вирус папилломы человека. За последние несколько лет они стали встречаться чаще, особенно у молодых женщин в возрасте от 16 до 25 лет. Чаще всего они образуются на вульве, обычно вокруг задней границы входа во влагалище, но иногда встречаются во влагалище или на шейке матки. У небеременных женщин они мелкие и незаметные и обнаруживаются часто случайно. После лечения нередко наблюдаются рецидивы. Обычный метод лечения — многократные местные аппликации подофиллина. Однако имеются данные о его тератогенности, в связи с чем во время беременности применения этого препарата следует избегать. Альтернативными методами лечения являются каутеризация или криокаутеризация под местной анестезией, диатермия или оперативное иссечение под общей анестезией (при обширных поражениях). Эффективное лечение в начале беременности мелких кондилом важно потому, что они имеют тенденцию увеличиваться в размерах, иногда с опасной быстротой, а иногда могут нарушать проходимость родовых путей. Крайняя степень васкуляризации делает лечение в таких случаях очень опасным, так что может потребоваться кесарево сечение. Размеры поражения быстро уменьшаются в послеродовом периоде, тогда кондиломы можно лечить обычным путем. Другая важная причина необходимости адекватного лечения генитальных кондилом во время беременности — вероятность восходящей передачи вируса с образованием кондилом на вульве у ребенка женского пола. Что еще более важно, установлена связь между папилломами гортани у детей раннего возраста и генитальными кондиломами у матери, что, возможно, является результатом восходящей передачи вируса.

Герпес половых органов

Диагностика и ведение случаев генитального герпеса, а также его возможное влияние на ребенка обсуждены в главе 11. Степень тяжести первичного генитального герпеса бывает настолько различна, что влияние беременности на течение заболевания определить трудно. Отмечается, что у беременных бессимптомное выделение вируса после заживления первичного поражения происходит более длительно, а рецидивы имеют место чаще, чем вне беременности. Частота и тяжесть рецидивов также очень различна. Видимое повышение частоты может быть следствием учета более легких форм рецидивов в связи с возможным действием на плод.

Инфекции верхних отделов половых путей

Местные механизмы защиты от восходящей инфекции во время беременности

Во время неосложненной беременности инфекции эндометрия и маточных труб встречаются редко. Однако верхний отдел половой системы особенно восприимчив к инвазии даже относительно безобидными микроорганизмами, если обычные механизмы защиты находятся под угрозой, например, после внутриутробной гибели плода, преждевременного излития вод, иногда выкидыша или родов.

Во время беременности гормонально-опосредованные изменения в эпителии влагалища и шейки матки связаны с прогрессирующим снижением величины рН влагалищного содержимого, что способствует росту нормальной влагалищной комменсальной флоры низкой вирулентности, какой являются лактобациллы. Обычно этому способствует уменьшение численности и разнообразия других бактерий-комменсалов, особенно анаэробных. Преобладание лактобацилл и низкое значение рН влагалищного содержимого, обычное для здоровых женщин детородного возраста, во время беременности становится более выраженным. Согласно традиционному объяснению, эстрогенная активность способствует росту клеток влагалищного эпителия и повышению в них содержания гликогена. Последний служит субстратом для метаболизма лактобацилл, ведущего к выработке молочной кислоты. Таким образом, бактерии создают и поддерживают низкий уровень рН (обычно менее 4), для них чрезвычайно благоприятный, но относительно неблагоприятный для роста многих других видов бактерий. Другие авторы утверждают, что низкая величина рН является результатом прямого эстрогенного воздействия на влагалище независимо от наличия лактобацилл. Каким бы ни был механизм этого действия, оно представляется важным фактором в снижении риска воздействия на плод и верхние отделы половой системы потенциально патогенных бактерий.

Важными физическими барьерами на пути восходящей инфекции служат закрытый внутренний зев шейки матки и слизистая пробка. В слизи содержится секреторный иммуноглобулин и лизоцим; они оба обладают антибактериальной активностью и, возможно, действуют синергично. Другим важным физическим барьером на пути бактериальной инвазии являются плодные оболочки. Их целостность может быть снижена наличием локализованной инфекции или инородного тела; кроме того, некоторые микроорганизмы, очевидно, способны проникать и через целые оболочки. Тем не менее при целых плодных оболочках клинически значимая восходящая внутриутробная инфекция встречается редко. Однако гистологические призна-

ки инвазии оболочек, особенно расположенных непосредственно над цервикальным каналом, отмечаются довольно часто. Распространение инфекции, вероятно, блокируется обычными механизмами защиты материнского организма и подавляющим действием околоплодных вод.

Околоплодные воды не поддерживают роста большинства бактерий не из-за отсутствия питательных веществ, а в связи со своей значительной антибактериальной активностью, которая повышается начиная с 20 нед беременности и достигает наивысшего уровня к моменту родов. В околоплодных водах удалось выделить большое количество отдельных антибактериальных факторов. Некоторые из них (лизоцим, трансферрин, β-лизин, специфические иммуноглобулины и спермин) имеются во многих жидких средах организма. Эти факторы обеспечивают лишь часть антибактериальной активности, особенно в последнем триместре беременности. Существует еще по крайней мере один важный антибактериальный фактор — гексапептид с низкой молекулярной массой, антибактериальная активность которого требует наличия ионов цинка. Очевидно, его действие аналогично влиянию других неспецифических органометаллических антибактериальных систем. Этот фактор появляется в околоплодных водах приблизительно в 20 нед беременности. Его активность подавляется фосфатами. Прогрессирующее повышение его антибактериальной активности, очевидно, вызвано соответствующим снижением концентрации фосфатов в околоплодных водах по мере развития беременности.

Септический аборт

Самопроизвольный или искусственный аборт может осложнить инфекция, тяжесть которой колеблется от легкого эндометрита до летальной септицемии. Хотя частота летального сепсиса после аборта значительно снизилась с легализацией искусственного аборта, это тем не менее одна из наиболее частых причин материнской смертности даже в развитых странах, где последняя в настоящее время очень низка.

Инфекция после искусственного аборта, произведенного в стационаре, встречается нечасто, хотя сообщаемая частота ее весьма колеблется и зависит от критериев диагностики и тщательности последующего контроля. Если исходить из числа женщин, повторно обратившихся к врачу с симптомами инфекции (появляющимися обычно через 2 дня — 4 нед после операции), то ее частота составляет 0,5—2%. Однако истинная частота доходит, вероятно, до 10%. Во многих случаях инфекция протекает легко, проходит без лечения и распространяется только на эндометрий. Однако может развиваться и сальпингит, вероятность которого выше у женщин с инфекцией органов малого таза в анамнезе.

Частоту инфекции после криминального аборта определить

невозможно. Она сопровождается гораздо более высокой смертностью, которая, вероятно, объясняется не только более тяжелым течением заболевания, но и поздним обращением за медицинской помощью.

Имеется ряд факторов, повышающих риск осложнений после искусственного аборта, включая инфекцию. К ним относятся: 1) относительно большие сроки беременности к моменту ее прерывания, особенно аборт во II триместре; 2) методы вызывания аборта — введение в матку инородного тела; 3) наличие внутриматочной спирали; 4) обильное кровотечение или травматизация во время операции; 5) неполное удаление частей плодного яйца; 6) сопутствующая инфекция нижнего отдела половой системы (может быть невыявленной), в частности гонорея или хламидийная инфекция.

Обоснованное назначение профилактического курса антибиотиков, как показывает практика, снижает частоту сепсиса после искусственного аборта, особенно в группах высокого риска, т. е. при наличии в анамнезе воспаления органов малого таза, прерывании беременности во II триместре и т. д.

Самопроизвольный аборт также может осложнять — или даже вызывать — инфекцию, особенно во II триместре беременности. Инфекционные заболевания матери, вызванные отдельными микроорганизмами, включая некоторые вирусные инфекции (см. главу 11) и бактериемию, могут привести к гибели плода, самопроизвольному аборту или преждевременным родам в зависимости от сроков беременности в момент заболевания.

Особенно часто связано с развитием инфекции наличие в беременной матке инородного тела. При наступлении беременности на фоне проводимой внутриматочной контрацепции риск самопроизвольного аборта и развития у матери тяжелого сепсиса весьма высок. В литературе имеются сообщения о смерти женщин в подобной ситуации. С определенным риском развития инфекции и последующего аборта связано и наложение на шейку матки швов при истмико-цервикальной недостаточности во II триместре беременности.

Терапия септического аборта антибиотиками будет обсуждена ниже. Для выявления неудаленных частей плодного яйца назначается ультразвуковое исследование. Удовлетворительный эффект от терапии антибиотиками возможен только после полного и как можно более срочного их удаления путем выскабливания.

Хориоамнионит

Гистологические признаки острого хориоамнионита при доношенной беременности обнаруживаются довольно часто, причем при отсутствии клинических признаков сепсиса у матери или новорожденного. Особенно высокая частота хориоамнионита

наблюдается при преждевременном излитии околоплодных вод. С помощью количественного исследования содержания клеток, окрашки по Граму и культивирования амниотической жидкости, полученной методом трансабдоминального амниоцентеза после преждевременного излития вод, установлено, что наличие гнойных клеток и бактерий (почти в 30% проб) коррелирует с инфекционной заболеваемостью матери и (или) новорожденного. Хориоамнионит может быть вызван инвазией условно-патогенных бактерий после исчезновения защитного барьера, который представлен целой амниотической оболочкой. По мере удлинения безводного промежутка независимо от причины разрыва оболочек риск внутриутробной инфекции возрастает. Однако тот факт, что из амниотической жидкости, полученной при трансабдоминальном амниоцентезе во время преждевременных родов на фоне ненарушенных плодных оболочек, бактерии удается выделить почти с такой же частотой, позволяет предположить, что в значительной части случаев первичную роль играет бактериальная инвазия оболочек.

Хориоамнионит, вероятно, ослабляет функциональную целостность оболочек, способствуя таким образом их разрыву. Возможно также, что эндотоксин или другие продукты бактерий или воспалительного процесса (например, продуцируемые макрофагами простагландины) стимулируют активность миометрия. Полагают, что наступление своевременных родов связано с воздействием простагландинов, синтез которых зависит от наличия их предшественника — арахидоновой кислоты. Эфиры арахидоновой кислоты высвобождаются в результате действия фермента фосфолипазы A_2 на фосфолипиды хориоамниотических оболочек. Возможно, в нормальных условиях толчком к началу родов служит активация их фосфолипазы A_2 . Исследованиями последних лет установлено, что многие виды бактерий, в частности анаэробы, возможные возбудители хориоамнионита, способны продуцировать значительные количества фосфолипазы A_2 . Выдвинуто предположение, что наступление преждевременных родов в связи с инфекцией — результат высвобождения под действием этого бактериального фермента свободной арахидоновой кислоты.

Некоторые бактерии, такие как стрептококки группы В, и, возможно, другие особенно склонны внедряться в целые оболочки при отсутствии какого бы то ни было очевидного predisposing фактора. Однако наиболее часто из полости амниона при целых оболочках при преждевременных родах выделяют организмы, которые считаются обычной влагаличной флорой: анаэробы, «колиподобные», негемолитические стрептококки, генитальные микоплазмы и т. п. Не известно, всегда ли инвазия плодных оболочек этими микроорганизмами требует некоего predisposing фактора, который, возможно, повреждает оболочки. Известно, что с преждевременными родами и внутриутробным сепсисом связывают ряд факторов.

Хориоамнионит может развиваться при наличии швов на шейке матки или при нахождении в матке контрацептивного средства на фоне развивающейся беременности. Оба эти фактора могут привести к преждевременным родам. Другие факторы не всегда очевидны. К ним относятся инфекция мочевых путей, истико-цервикальная недостаточность (в слабой степени она может остаться незамеченной), цервицит, вызванный специфическими возбудителями, например, гонококком или хламидией, частые половые сношения в предшествующий месяц, а также слабая прибавка массы тела у беременной и внутриутробная задержка роста плода (оба последних фактора могут быть связаны с пониженной антибактериальной активностью амниотической жидкости).

Если при преждевременном излитии вод возможно проведение амниоцентеза (у достаточной части беременных эта процедура бывает успешна), то количественный анализ содержания клеток, окраска по Граму и культивирование амниотической жидкости помогут выявлению матерей и детей, относящихся к группе риска по развитию сепсиса. В то же время определение величины соотношения лецитин/сфингомиелин (Л/С) позволит оценить степень зрелости плода. После этого теоретически возможно отобрать те случаи, когда роды следует ускорить из-за риска развития инфекции, и те, где более уместен консервативный подход. Мы пока не располагаем достаточной информацией, чтобы судить, будет ли такой подход способствовать снижению материнской и перинатальной заболеваемости или перинатальной смертности. До тех пор пока он не найдет широкого применения, следует использовать менее точные методы диагностики внутриутробного сепсиса. Большую помощь может оказать внимательное изучение окрашенных по Граму мазков и культуральное исследование материала, взятого из верхних отделов влагалища и из шейки матки (см. ниже).

При отсутствии очевидных признаков инфекции после преждевременного излития вод и начала преждевременных родов прием бетаметазона в течение 48 ч перед родоразрешением снижает риск респираторного дистресс-синдрома у недоношенных детей, если родовую деятельность удастся подавить. Прием препарата не способствует значительному повышению риска развития сепсиса у матери или новорожденного.

При бессимптомном хориоамнионите в связи с длительным безводным промежутком начало родов может повлечь за собой развитие клинических признаков сепсиса, тяжесть которых колеблется от небольшого повышения температуры до bacteriemia или септического шока. Хотя сепсис роженицы — потенциально серьезное, а иногда и летальное состояние, обычно его развитие удается быстро остановить соответствующей терапией антибиотиками и, что, по-видимому, еще важнее, быстрым родоразрешением.

Повышение температуры после родов

Определение

В тридцатые годы Объединенная комиссия по охране материнства сформулировала следующее определение послеродовой инфекционной заболеваемости: «...Температура 38 °С и выше в любые два из первых десяти дней послеродового периода, за исключением первых суток после родов, измеряемая во рту стандартным методом не менее 4 раз в день». Хотя этим определением до сих пор пользуются в качестве стандартного критерия инфекционных заболеваний после родов, оно имеет много недостатков. Температура повышается не всегда, несмотря на наличие других признаков инфекции; ее может быстро снизить раннее назначение антибиотиков; наконец, температура может повыситься после выписки из стационара, что не найдет отражения в отчетности. В большинстве исследований по послеродовой инфекции в качестве критерия отбора использовалось сочетание стандартного определения заболеваемости, местных признаков инфекции и (или) температурного показателя. Поскольку эти исследования неоднородны, проводить сравнение частоты послеродовой инфекции по данным разных работ трудно. В целом она составляет 5—10%, но в некоторых группах высокого риска доходит до 40—50%. Несмотря на отсутствие единого определения, можно выделить ряд признанных предрасполагающих факторов, а также описать клиническую картину, методы диагностического исследования и тактику ведения конкретных инфекций, включая рекомендации по профилактике в группах высокого риска.

Неинфекционные причины послеродового повышения температуры

В первые 24 ч после родов часто отмечается небольшое повышение температуры, которое проходит без лечения и может длиться несколько дней. В качестве причины такого повышения температуры называют умеренную или выраженную дегидратацию, ателектаз легких после общей анестезии, чрезмерное повреждение тканей, локализованное скопление сыворотки или крови, нагрубание молочных желез, а также возможную реакцию на антигены плода. Повышение температуры через несколько дней после родов может быть вызвано развитием тромбоза вен. Если первоначально поставлен диагноз послеродовой инфекции, видимое отсутствие эффекта от адекватной терапии или повторное повышение температуры может быть результатом развития тазового тромбоза. В данном случае возможна относительно тяжелая инфекция и самочувствие роженицы может быть очень плохим на фоне продолжающихся местных симптомов инфекции. При подозрении на тромбоз

гепариновая терапия в качестве диагностической пробы должна привести к нормализации температуры. В некоторых случаях видимо эффективного применения антибиотиков может иметь место фебрильная аллергическая реакция на антибиотик без каких-либо других изменений. Отмена антибиотиков обычно приводит к нормализации температуры.

Послеродовая инфекция

Послеродовая инфекция чаще всего поражает половую систему. Первоначально она локализуется в эндометрии, откуда затем распространяется на миометрий, параметрий или маточные трубы. В редких случаях происходит генерализация процесса. Плацентарную площадку можно рассматривать как обширную хорошо васкуляризованную рану, которая, особенно при наличии сгустков крови, создает отличную среду для роста бактерий, происходящих из обычной влагалищной или цервикальной флоры, например, анаэробов. Эти условно-патогенные организмы чаще всего и приводят к развитию инфекции в поврежденных тканях.

Предрасполагающие факторы

Можно выделить группы родильниц, у которых риск развития послеродовой инфекции сравнительно высок. Факторы, предрасполагающие к инфекции, приведены в табл. 55. Их можно разделить на общие факторы, такие как анемия, недостаточное питание, диабет и ожирение, при которых повышен риск инфекции в целом, и более специфические факторы, связанные с течением беременности, родов и методом родоразрешения.

Т а б л и ц а 55. Послеродовой эндометрит

Предрасполагающие факторы	
<p>Общие: Анемия Недостаточное питание Ожирение Плохо контролируемый диабет</p> <p>Специфические: (порядок расположения приблизительно соответствует степени риска)</p>	<p>Неудовлетворительное антенатальное наблюдение</p> <p>Кесарево сечение (особенно неплановое) Преждевременное излитие вод или длительный безводный промежуток, хориоамнионит Влагалищное носительство потенциальных возбудителей, например, стрептококков группы В <i>C. trachomatis</i> <i>N. gonorrhoeae</i> <i>M. hominis (U. urealyticum)</i> Задержка плаценты или ручное отделение Роды с наложением щипцов или обильное кровотечение, разрывы Затяжные роды Частые влагалищные исследования Внутренний мониторинг за плодом</p>

Анте- и интранатальные факторы. Послеродовая инфекция часто следует за хориоамнионитом, особенно не выявленным и не леченным во время родов. Риск развития инфекции повышается при частых влагалищных исследованиях во время родов, а также при затяжных родах. Повышает ли заболеваемость наложение электрода на кожу головки плода при мониторинговом контроле за плодом во время родов — вопрос спорный. При строгом соблюдении правил асептики и правильном пользовании данным методом общий риск — при отсутствии других предрасполагающих факторов, — вероятно, невелик.

Факторы, связанные с методом родоразрешения и послеродовым периодом. Наиболее важным фактором, определяющим частоту послеродовой инфекции, является метод родоразрешения. Кесарево сечение, особенно срочное, сопровождается высокой частотой инфекции, она в 5—10 раз выше, чем после влагалищного родоразрешения. При влагалищном родоразрешении риск инфекции повышается при наложении акушерских щипцов, ручном отделении плаценты, обильном кровотечении или обширных разрывах. Невыявленная задержка частей плаценты или плодных оболочек может вызвать позднее развитие инфекции, проявляющееся во вторичном послеродовом кровотечении.

Носительство потенциально-патогенных организмов. Влагалищное носительство одного или более потенциальных возбудителей связано с повышением частоты послеродовой инфекции (см. ниже).

Клиническая картина

К обычным проявлениям послеродовой инфекции относятся повышение температуры, боли в нижних отделах живота, нарушение нормальной инволюции матки, болезненность ее при пальпации, изменение качества лохий (они становятся обильными, с неприятным запахом, зеленовато-коричневого цвета, а иногда их количество уменьшается), общее недомогание, мышечные и головные боли. При внимательном осмотре обычно выявляется болезненность в области матки и(или) придатков. Однако у некоторых рожениц налицо бывают только повышение температуры или местные симптомы, не сопровождающиеся повышением температуры. По имеющимся данным, может иметь место бессимптомная или нераспознанная послеродовая инфекция, которая иногда приводит к вторичному бесплодию, повреждая маточные трубы. Другие осложнения включают в себя тазовый целлюлит или тромбофлебит, септическую легочную эмболию, тазовый или генерализованный перитонит и септицемию. Они встречаются нечасто и в целом предотвратимы при рано начатом лечении. С послеродовой инфекцией часто бывают связаны длительные или чрезмерные кровяные выделения из матки; может также иметь место вторичное послеродовое кровотечение.

Общие аспекты инфекций половых органов у беременных женщин

Диагностика

Клинические признаки и симптомы инфекции верхних отделов половой системы часто носят неспецифический характер, поэтому их трудно отличить от других осложнений беременности и послеродового периода. Инфекция может протекать без повышения температуры и тахикардии или же последние могут быть связаны с другими осложнениями.

Интерпретировать результаты лабораторных анализов по разным причинам бывает трудно. Аккуратный сбор материала для микроскопического исследования и культивирования и осторожная интерпретация полученных результатов позволяют получить полезную информацию и повысить специфичность лечения.

Мазки из верхних отделов влагалища и шейки матки, культуральное исследование

Как утверждают многие специалисты, культуры материала из нижних отделов половой системы не представляют собой особой ценности для диагностики инфекции верхних отделов половых путей, разве что дают возможность выявить или исключить гонорею. Этот анализ важен и должен всегда проводиться хотя бы на цервикальных мазках (см. главу 11). Однако гонореей страдает лишь очень небольшая часть беременных, рожениц и родильниц с инфекцией половой системы. Материала, который был бы собран непосредственно с пораженного участка, обычно нет. Однако ценные сведения о причине инфекции дает тщательное исследование окрашенных по Граму мазков, взятых из верхних отделов влагалища или из стенки матки, а также культур. Выявление микроорганизма в материале, неизбежно загрязненном обычной флорой, еще не означает, что именно он — возбудитель данной инфекции. Однако, если в окрашенных мазках видны бактерии, известные как довольно вирулентные, и выделить их удастся в большом количестве, то их участие в развитии инфекции весьма вероятно.

Непосредственно с тампонов материал из влагалища и мазки матки наносят на стекло и окрашивают по Граму. При наличии опыта можно выявить основные виды бактерий и отличить аэробные грамотрицательные палочки от анаэробных, аэробные грамположительные кокки от анаэробных, клостридии от лактобацилл и дифтероидов. На наличие инфекции указывает численность гнойных клеток, характер их окрашивания и избирательная активность (фагоцитоз) против преобладающей популяции бактерий. При наличии в основном аэробных бактерий обычно преобладает один вид и результаты культи-

вирования хорошо коррелируют с данными микроскопического исследования. При наличии анаэробной флоры определяются как минимум два вида возбудителя. Нередко в мазках у родильниц обнаруживают повышенное количество анаэробных бактерий и гнойных клеток даже при отсутствии клинически очевидной инфекции, так что интерпретировать результаты бактериоскопии всегда следует в свете клинических данных. Анаэробные культуры обычно не ставят на пробах, полученных из участков, загрязненных обычной флорой, поскольку тогда приходится иметь дело со многими видами бактерий, определение их принадлежности отнимает много времени, а их восприимчивость к антибиотикам обычно предсказуема. Исключение составляют *Bacteroides fragilis*, относительно вирулентные бактерии, роль которых в развитии анаэробных инфекций (часто тяжелых) непропорционально выше частоты их выявления в обычной флоре половых путей. Они устойчивы к пенициллину, а часто и к другим антибиотикам, так что при их наличии в схему лечения следует включать эффективный препарат. По этим причинам при получении на окрашенном по Граму мазке преимущественно анаэробной флоры представляется полезным культивирование в избирательной по отношению к *B. fragilis* среде.

Поскольку интерпретация результатов влагалистных и цервикальных мазков и культур носит довольно субъективный характер и отличается некоторой неопределенностью, в литературе описан ряд методик получения проб для культивирования с участка инфекции. Во всех случаях требуется в том или ином виде инвазивная процедура, но получаемая информация легче поддается интерпретации. К описанным методикам относятся: **окрашивание по Граму и культивирование амниотической жидкости.** Существует тесная связь между наличием в полученной методом трансабдоминального амниоцентеза амниотической жидкости гнойных клеток и выделением из нее бактерий, с одной стороны, и последующим развитием клинических признаков и симптомов хориоамнионита, послеродового эндометрита и сепсиса новорожденных — с другой. Здесь следует проводить определение клеточного содержания, окрашивание по Граму, а также полуквантитативные посева на аэробные и анаэробные бактерии и микроплазмы. Численность гнойных клеток и преобладающая флора в грамокрашенном мазке помогают предсказать степень тяжести инфекции и выбрать подходящий антибиотик, применение которого, если его начать во время родов, возможно, предотвратит развитие заболевания матери и ребенка или изменит его течение.

Внутриматочные культуры. Незагрязненные цервикальной флорой мазки или жидкость можно получить из полости матки во время кесарева сечения. После кесарева сечения повышается риск развития послеродового эндометрита. Выделение бактерий из мазков, полученных из нижнего сегмента матки, со-

ответствует последующему развитию эндометрита. После родов или аборта внутриматочные мазки можно получить, используя катетер с двойным просветом. Его внешний рукав закупоривают стерильным полиэтиленгликолем и проводят через цервикальный канал, затем конец тонкого внутреннего катетера или проволоку с тампоном или щеткой на конце проводят через пробку в полость матри. С его помощью можно аспирировать небольшое количество жидкости на полуколичественный посев или взять мазки с поверхности эндометрия. Установлено, что результаты посева хорошо коррелируют с клиническим состоянием больной и ее реакцией на лечение.

Лапароскопия. Лапароскопия помогает подтвердить клинический диагноз инфекции органов малого таза, развивающийся через 1—4 нед после аборта или родов, особенно после неустановленного или недоленного эндометрита, гонококковой или хламидийной инфекции, или при ранее пораженных маточных трубах. Материал на посев можно получить из дугласова кармана, поверхностей фимбриальных отделов труб или из просвета последних (с помощью канюли). Посевы на аэробные и анаэробные бактерии, генитальные микоплазмы и хламидии (при наличии соответствующих средств) следует проводить на всех видах полученного материала, включая цервикальные мазки.

В схему обследования при инфекции половой системы даже при отсутствии у беременных очевидной септицемии должны также входить культуры крови (включая среды для выделения *Mycoplasma hominis*). Это особенно важно в тех случаях, когда антибиотики назначают до родов, так как кровь может оказаться единственным источником возбудителя инфекции, способного поразить плод. Следует также проводить микроскопическое исследование и посевы мочи, поскольку типичные признаки и симптомы инфекции мочевой системы может заслонить другая патология органов малого таза, а травмы уретры или мочевого пузыря во время родов могут дать схожую симптоматику.

Возбудители инфекции

В развитии до- и послеродовых и послеабортных инфекций половой системы играет роль множество микроорганизмов. Большинство из них имеют эндогенное происхождение, т. е. являются частью флоры половой системы. В целом они безобидны до тех пор, пока повреждение местных механизмов защиты не допускает инвазии тканей. Основными исключениями являются:

Гемолитические стрептококки группы А (гноеродные стрептококки). Этот микроорганизм в настоящее время редко вызывает послеродовой сепсис. До середины 30-х годов он являлся возбудителем почти в 75% случаев и был связан с высокой смертностью. Носительство во влагалище встречается часто, но главными источниками инфекции являются носоглоточное но-

сительство медицинского персонала и перекрестная инфекция между родильницами. В середине XIX в. в своей работе Semmelweis и Holmes показали, что послеродовая инфекция передается через руки персонала. Прерывать ее передачу можно мытьем рук перед осмотром рожениц, хотя микробную этиологию послеродового сепсиса признали только через 30 лет.

Стрептококки группы А продолжали оставаться важной причиной родильной горячки до тех пор, пока снижение их распространенности и вирулентности в сочетании с появлением пенициллина не привело к выраженному уменьшению частоты и степени тяжести всех стрептококковых (группы А) инфекций, что наблюдается последние 40 лет. Несмотря на их относительную редкость, к наличию гноеродных стрептококков в посевах из половой системы следует относиться серьезно, поскольку они и в настоящее время еще способны вызвать стремительно текущую инфекцию, часто при невыраженных местных признаках. До сих пор время от времени появляются сообщения о вспышках послеродовой инфекции, вызванной стрептококками группы А.

Clostridium perfringens. Этот микроорганизм нечасто удается выделить из обычной генитальной флоры, хотя он неизменно присутствует в кишечнике; его споры некоторое время живут во внешней среде после калового загрязнения. Клостридии представляют собой важную причину сепсиса после некачественных попыток произвести криминальный аборт; в этих условиях они, вероятно, попадают в половые пути при применении нестерильных инструментов. Чрезмерное повреждение тканей, кровотечение, неполное удаление частей плодного яйца создают идеальные условия для размножения микробов и продуцирования токсинов, особенно α -токсина или лецитиназы, повреждающих оболочку клеток своим действием на фосфолипиды. Клинические проявления клостридийного сепсиса указаны в табл. 56.

При клостридийном сепсисе внешний вид окрашенных по Граму цервикальных мазков соответствует степени тяжести заболевания. При тяжелой форме болезни клостридии имеют вид коротких тупоконечных внутриклеточных и внеклеточных грамположительных палочек с большими капсулами, которые можно увидеть при отрицательном окрашивании. Гнойные клетки, хотя и многочисленные, выглядят шероховатыми и бледноокрашенными, вероятно, в результате действия бактериальных токсинов.

После искусственного аборта или родов *Clostridium perfringens* в качестве возбудителя инфекции встречается редко, хотя он может колонизировать ткани или вызвать легкую форму заболевания, которая, возможно, и не приведет к некрозу миометрия, газовой гангрене и септицемии. При развитии последних довольно частым предшествующим фактором являются трудные роды с наложением акушерских щипцов.

Таблица 56. Тяжелый клостридийный сепсис после аборта

Предрасполагающие факторы		Чрезмерное повреждение тканей или кровотечение Нестерильные инструменты Неполное удаление частей плодного яйца
Местные симптомы	Патология Эндометрит Некроз миометрия Газовая гангрена	Клинические проявления Кровянисто-серозные выделения без неприятного запаха Сильные боли в матке, болезненность при пальпации На рентгенограмме матки имеет вид «луковичной кожуры»
Общие симптомы	«Токсикоз» Гемолиз ± Метгемоглобинемия Гемоглобинурия	Повышение температуры (иногда небольшое), рвота Желтуха — кожа приобретает цвет красного дерева «Портвейноподобная» моча Олигурия или анурия
Другие эффекты	Почечная недостаточность Недостаточность периферического кровообращения Метастазирующая газовая гангрена	Шок Сильные боли в скелетных мышцах Генерализованный отек Крепитация
Смертность	60—80%, если сразу не начать лечения	

Патогенные организмы, передающиеся половым путем. Гонококк и хламидия обсуждены в главе 11. Их всегда следует иметь в виду при наличии послеродовой инфекции, особенно при отсутствии других предрасполагающих факторов. Их чаще всего обнаруживают у молодых первородящих; при отсутствии надлежащего лечения они приводят к значительному риску развития салпингита и вторичного бесплодия.

Эндогенные или условно-патогенные организмы

Анаэробные бактерии. Анаэробные грамположительные кокки (пептококки и пептострептококки) являются возбудителями, наиболее часто играющими роль в развитии послеродового и послеабортного сепсиса. Они не отличаются особой вирулентностью и часто инфекцию вызывают сразу несколько видов, возможно, взаимно усиливая рост и вирулентность друг друга. Из культур крови иногда выделяют более одного вида. Анаэробные грамотрицательные палочки, особенно виды бактероидов, встречаются реже, но они часто способствуют развитию тяжелой инфекции. В частности, инфекция, вызванная *Bacteroides fragilis*, может не реагировать на терапию антибиотиками и привести к развитию тазового тромбофлебита, септической легочной эмболии, эндотоксического шока и тазового абсцесса.

Все эти осложнения редки, но потенциально очень серьезны. *B. fragilis* стоит на третьем месте по частоте вызывания септицемии в акушерской практике.

E. Coli. Это самый распространенный одиночный возбудитель акушерской септицемии, особенно если последняя сопровождается шоком. Процесс развивается в мочевых и половых путях с одинаковой частотой. При вызванных кишечной палочкой хориоамнионите и послеродовом эндометрите обычно наблюдается ее усиленный рост в посевах материала из шейки и полости матки или амниотической жидкости. Если ребенок выживает, он чаще всего также инфицирован.

Стрептококк группы В (СГВ). СГВ находится во влагалище у 5—30% беременных, лишь очень малая часть которых испытывает его вредное воздействие. Потенциально это очень вирулентный патогенный организм, способный внедряться в плодные оболочки, вызывая внутриутробную инфекцию, а иногда и гибель плода. Действие СГВ на ребенка обсуждалось в главе 10. Его действие на мать не так разрушительно, но он вызывает инфекцию половых путей и является довольно распространенной причиной акушерской септицемии. Другие гемолитические аэробные стрептококки (групп С и G) и энтерококки реже принимают участие в развитии инфекции, но вызывают сходные с СГВ нарушения.

Генитальные микоплазмы. В последние годы стали шире использоваться специальные среды для выделения генитальных микоплазм (*Ureaplasma urealyticum*, *Mycoplasma hominis*), что способствовало признанию роли этих организмов в развитии урогенитальных инфекций. Установлено их участие в генезе бесплодия, сальпингита, самопроизвольного аборта, гибели плода, преждевременных родов и задержке роста плода. Довольно часто встречается их влагалищное носительство (*M. hominis* обнаруживается у 10—20% женщин, *U. urealyticum* — у 60—80%) в зависимости от половой активности женщины. Роль этих организмов в развитии инфекции установить трудно; для этого они должны быть выделены из обычно стерильных участков. Их не видно на окрашенных по Граму мазках. Как показали несколько работ последних лет, *M. hominis* — довольно распространенная причина хориоамнионита и послеродовой инфекции. Эти данные основаны на выделении микоплазм из амниотической жидкости, содержимого полости матки, культур крови, а также на образовании или повышении титра специфических антител у женщин с положительными результатами влагалищных культур на *M. hominis*. При наличии колонизации *M. hominis* у женщин серонегативных во время родов отмечается высокая частота повышения температуры после родов по сравнению с женщинами, не колонизированными *M. hominis* или серопозитивными (и, вероятно, обладающими относительной резистентностью к инфекции). Возможную роль микоплазм следует учитывать при генитальной инфекции бере-

менных, особенно при невозможности выявить вероятный возбудитель в цервикальных культурах или при отсутствии реакции на терапию антибиотиками.

Staphylococcus aureus. Этот организм удается выделить лишь в 10—15% влагалищных мазков, хотя колонизация им кожи промежности встречается гораздо чаще. Он вызывает раневую инфекцию, хориоамнионит, внутриутробную инфекцию плода (в том числе с мертворождением и преждевременными родами) и эндометрит. Иногда во внутриутробной инфекции играет роль золотистый стафилококк, резистентный ко многим антибиотикам.

В литературе описано более десятка случаев синдрома токсического шока у родильниц. Считается, что это заболевание вызывает энтеротоксин, вырабатываемый некоторыми штаммами золотистого стафилококка; оно часто связано с использованием тампонов во время менструации. Однако некоторые случаи объясняются локализованной стафилококковой инфекцией или колонизацией при других условиях — таких как развитие синдрома послеродового токсического шока с всасыванием токсина через поврежденный эпителий или инфицированную рану после кесарева сечения. Заболевание характеризуется повышением температуры, диффузной эритродермией (с последующей десквамацией), гипотонией, вовлечением в процесс еще по меньшей мере трех систем органов (рвота и понос, биохимические признаки поражения почек или печени, гематологические изменения) и отсутствием признаков другого инфекционного заболевания (в том числе отрицательными культурами крови).

Лечение

Профилактика. Установлено, что частоту послеабортной и послеродовой инфекции можно значительно снизить путем профилактического назначения антибиотиков. Это особенно оправдано в тех ситуациях, при которых риск развития инфекции относительно высок (экстренное кесарево сечение, прерывание беременности во II триместре, инфекция органов малого таза в анамнезе). Обычно бывает достаточно 1—3 приемов антибиотика широкого спектра действия до и после операции. Для этой цели подходят такие антибиотики, как ампициллин или амоксициллин, цефалоспорины или цефокситин, тетрациклин (при аборте, но не кесаревом сечении) и эритромицин. Важно, чтобы в тканях был обеспечен высокий уровень антибиотиков во время оперативного вмешательства, т. е. именно тогда, когда происходит заселение стерильных тканей нормальной флорой, и в течение 12—24 ч после него. Более длительные курсы не дают преимуществ и чем короче курс, тем ниже риск побочных действий и появления резистентных к антибиотику организмов (в том числе *Candida albicans*) в составе нормальной флоры. Профилактическая терапия антибиотиками не в со-

стоянии предотвратить развитие инфекции в результате слабой хирургической техники, недостаточных антисептических мероприятий, неполного удаления частей околоплодного яйца из матки, обильного кровотечения и т. п.

Лечение развившейся инфекции. Выбор антибиотиков зависит от типа инфекции, характера возбудителя и степени тяжести заболевания. Хотя сразу проведенное окрашивание по Граму дает ключ к выявлению наиболее вероятного возбудителя, лечение следует начинать, не дожидаясь получения результатов культивирования. Спектры антибактериального действия и показания к применению некоторых антибиотиков, подходящих для использования в этой ситуации, представлены в табл. 57.

Большинство антибиотиков, назначаемых матери в достаточных терапевтических дозах, проникают через плацентарный барьер или выделяются с молоком. Поэтому следует учитывать возможность их вредного воздействия на ребенка. Большинство из перечисленных в таблице препаратов широко применяются во время беременности и в послеродовом периоде и не связаны, за исключением тетрациклина, со значительным вредом. Более новые препараты — β -лактамы — похожи на другие антибиотики и, скорее всего, не связаны с каким бы то ни было серьезным риском для плода, но применять их необходимо с осторожностью. Тем не менее неблагоприятное действие могут оказывать все антибиотики и назначать их следует строго по показаниям и на самое непродолжительное время. Введение антибиотиков матери перед родами может затемнить клинико-бактериологическую картину инфекции у ребенка. С другой стороны, антибиотики позволяют предотвратить или уменьшить воздействие инфекции на мать и ребенка и таким образом улучшают прогноз. Риск суперинфекции резистентным к антибиотикам микроорганизмом повышается в особенности в тех случаях, когда мать получала антибиотики длительное время перед родами или во время кормления грудью. Уровень многих антибиотиков в сыворотке крови у беременных ниже, чем у небеременных, получавших ту же дозу препарата. Это следует учитывать при серьезных инфекциях, особенно если организм-возбудитель относительно нечувствителен к антибиотикам и дозировка препарата должна быть выше обычной.

Инфекции молочной железы

Болезненное нагрубание молочных желез в первые несколько дней после родов — явление нередкое; иногда оно сопровождается повышением температуры. Обычно его удается устранить с помощью простых мер в течение нескольких дней после установления (или подавления) лактации. Инфекция развивается позже (обычно на 2—3 нед после родов) и проявляется местной болезненностью, покраснением и затвердеванием доли обычно

Таблица 57. Лечение бактериальной инфекции беременной или родильницы антибиотиками

	Антибиотик	Метод введения	Спектр действия	Показания	Примечание
β-Лактамы	Пенициллин G	В/в или в/м	Стрептококки (за исключением некоторых штаммов группы D), анаэробные кокки, многие анаэробные грамотрицательные палочки. Клостридии, гонококк (в большинстве)	Первая попытка лечения стрептококковой, кластридийной, гонококковой и пневмококковой инфекции В рамках исходной сочетанной терапии «наугад»	Нетоксичен. Единственное противопоказание — аллергические реакции в анамнезе. При тяжелой инфекции — большие дозы.
	Амоксициллин Ампициллин	Per os или в/в	См. выше + многие штаммы кишечной палочки и стрептококки группы D	Отдельно или с другими препаратами — для начального лечения эндометрита и т. п. Инфекция мочевых путей.	Широкий спектр действия. Довольно частые побочные действия в виде молочницы, аллергической сыпи. Очень распространенная причина антибиотикового колита. Снижает уровень эстриола. Новые препараты, возможно, заменят аминогликозиды при некоторых грамотрицательных инфекциях
	Цефалоспорины	Одни перорально, другие парентерально	Различен; широкий спектр против энтеробактерий, стафилококков, многих анаэробов	Редко назначается в первую очередь. Назначается с осторожностью в случаях аллергии замедленного действия к пенициллину. Профилактика.	Данные о применении во время беременности ограничены. Применять с осторожностью.
	Цефокситин	В/в	Широкий спектр против аэробов, анаэробов, грамположительных и грамотрицательных бактерий, гонококков	Назначают как отдельный препарат для лечения смешанных аэробных/анаэробных инфекций.	

	Клоксациллин Флуклокса- циллин	Per os или в/в	Золотистый стафилококк (за исключением штам- мов, резистентных к ме- тициллину)	Подозреваемая или ус- тановленная стафилокок- ковая инфекция, вклю- чая поражение молочной железы	
Ампиоглико- зиды	Канамицин Гентамицин Тобрамицин и др.	В/в, в/м	Факультативные грам- отрицательные палочки. Стафилококки (не в пер- вую очередь)	Подозреваемый или ус- тановленный тяжелый грамотрицательный сеп- сис	Потенциально нефроток- сичны, ототоксичны, при- менять под контролем содержания в сыворотке крови. Против анаэробов неэф- фективны.
Прочие	Эритромицин	Per os или в/в	Стрептококки, многие стафилококки, хламидии, генитальные микоплаз- мы, большинство анаэро- бов, гонококк	Эндометрит или саль- пингит у беременных и родильниц, особенно при подозрении на хламидии. Инфекция молочной же- лезы. Вместо пеницилли- на у аллергетиков. Как часть сочетанного лече- ния при тяжелой инфек- ции, требующей в/в те- рапии, или при подозре- нии на <i>M. hominis</i>	Нетоксичен (эстолат эритромицина иногда вызывает желтуху), в/в введение иногда вызыва- ет флебит. Частое побоч- ное действие — тошнота
	Клиндамицин	В/в (per os)	Стафилококки, стрепто- кокки, анаэробы (хла- мидии), <i>M. hominis</i>	Эндометрит или сальпи- нгит после аборта (или после родов у некормля- щих матерей), особенно при подозрении на хла- мидии или микоплазмы	Иногда вызывает анти- биотиковый понос (у мо- лодых пациенток редко)
	Тетрациклины	Per os (в/в, в/м)	Широкий, но сужающий- ся спектр, включая го- нококк, хламидию, geni- тальные микоплазмы	Эндометрит или сальпи- нгит после аборта (или после родов у некормля- щих матерей), особенно при подозрении на хла- мидии или микоплазмы	Противопоказаны во вре- мя беременности (острая жировая печень, отложе- ния в зубах и костях плода) и кормления грудью
	Доксициклин } Миноциклин }	Per os	Спектр шире, активность выше, переносимость лучше		

Антибиотик	Метод введения	Спектр действия	Показания	Примечание
Метронидазол	Per os, В/в, ректально	Анаэробные бактерии или простейшие (например, <i>Trichomonas vaginalis</i> , <i>Giardia lamblia</i> , <i>Entamoeba histolytica</i>)	Подозреваемая или установленная анаэробная инфекция, часто с участием <i>B. fragilis</i> Трихомониоз	Тератогенность или канцерогенность у человека не доказана, но не следует назначать в I триместре; в более поздний срок беременности применяется при отсутствии альтернативного метода
Ко-тримоксазол или сульфаниламиды, триметоприм по отдельности	Per os (в/в)	Широкий спектр, особенно против грамотрицательных бактерий	Обычно назначают при инфекциях мочевых путей; иногда при послеродовых инфекциях	Лучше не назначать в I триместре (антифолатное действие триметоприма) и в конце беременности (желтуха новорожденного)
Хлорамфеникол	Per os (в/в)	Широкий спектр, включая все анаэробы, большинство стафилококков, многие факультативные грамотрицательные бактерии	Применяется только при инфекции, угрожающей жизни, например, вызванной анаэробами (а также сальмонеллами, и <i>H. influenzae</i>)	Риск апластической анемии очень невелик, но смертность от нее высока. К плоду при терапии матери попадает в нетоксических количествах

одной железы, лихорадкой, недомоганием и другими признаками инфекции. Наиболее распространенным бактериальным возбудителем мастита является *Staph. aureus*, для роста которого молоко представляет идеальную среду. В прошлом обычным источником заражения матери был ее ребенок, приобретший стафилококк путем контакта с другими детьми в отделении новорожденных акушерского стационара. Так что частота мастита отчасти зависит от степени перекрестного заражения стафилококком среди новорожденных, снизить которую до низкого уровня позволяют содержание ребенка в одной палате с матерью, обязательная кожная профилактика гексахлорофеном и прочие меры по борьбе с перекрестной инфекцией. Развитие инфекции также зависит от вирулентности действующего штамма золотистого стафилококка. Послеродовой мастит вызывают также и другие организмы — стрептококки группы В (частый возбудитель мастита у коров) или другие гемолитические стрептококки. Инфекция чаще развивается при наличии трещин сосков (создающих «ворота» для внедрения бактерий в организм) или при недостаточном опорожнении железы с образованием лактостаза (что способствует размножению бактерий). Для определения возбудителя инфекции и, по возможности, его чувствительности к антибиотикам на посев берут отделяемое из соска или некоторое количество молока. Ведение мастита включает в себя эффективное обезболивание и поддержку больной железы, а также немедленное назначение соответствующего антибиотика — обычно эритромицина, флюк록сациллина или цефалоспорины, в зависимости от выделенного возбудителя. Кормление можно продолжать другой молочной железой.

В тех случаях, когда целлюлит молочной железы переходит в абсcess, показано хирургическое лечение с дренированием. В настоящее время при раннем начале терапии антибиотиками такая необходимость возникает редко.

Бактериурия и инфекции мочевых путей у беременных

Распространенность бактериурии

Бессимптомная бактериурия определяется как наличие одного вида бактерий в количестве 10^5 организмов/мл и более, по крайней мере в двух последовательных чистых порциях мочи, взятых в разное время, при отсутствии у пациента симптомов, которые можно было бы отнести к мочевой системе. Бактериурия чаще встречается у женщин, чем у мужчин, за исключением лиц пожилого возраста. У женщин ее частота повышается с возрастом — от 2% у девочек школьного возраста, 5—10% в репродуктивном возрасте до 20% в старости. Как показали исследования, посвященные бессимптомной бактериурии у бе-

ременных, ее частота повышается с возрастом женщины и числом родов в анамнезе. Бактериурия может длиться месяцами или годами и ее значение, в частности во время беременности, остается предметом споров.

Влияние бактериурии на исход беременности

Принято считать, что нелеченая бессимптомная бактериурия в начале беременности связана с высоким риском (30—50%) развития симптомов острой инфекции мочевых путей в более поздние сроки беременности или в послеродовом периоде. Вне беременности бактериурия не связана со значительным повышением риска развития симптомной инфекции. Выявление и успешное лечение бессимптомной бактериурии в ранние сроки беременности позволяет предотвратить около 90% случаев острого пиелонефрита беременных, оставляя только те случаи, когда инфекция развивается после безуспешного лечения бактериурии, и небольшое число случаев, когда симптомы появляются без предшествующей определяемой бактериурии.

Большинство авторов в настоящее время согласны с высказанным Kass в 1960 г. положением о том, что нелеченая бессимптомная бактериурия приводит к повышенному риску рождения ребенка с низкой массой (в результате недоношенности или внутриутробной задержки роста) и гибели плода, хотя некоторые исследователи не смогли привести статистически достоверных различий в исходах беременности между группами женщин с бактериурией и без нее. Более спорным остается вопрос о том, помогает ли успешное лечение бактериурии устранить повышенный риск. Наблюдения Kass позволяли предположить, что устранение бактериурии устраняет и повышенный риск, однако другие авторы в своих работах не смогли подтвердить этого. Различие результатов в разных исследованиях может зависеть, кроме прочих факторов, от контингента пациентов, применяемого терапевтического препарата, частоты недоношенности или низкой массы при рождении, а также распространенности лежащей в основе этого нарушения патологии почек в изучаемой популяции.

Общая частота низкой массы тела новорожденных колеблется как в разных странах, так и в разных группах в пределах одной популяции. В тех местах, где она высока, для того чтобы продемонстрировать статистически достоверное повышение частоты низкой массы новорожденного у матерей с бактериурией по сравнению с группой женщин без таковой, может потребоваться изучение очень большого числа беременностей. Аналогичные споры вызывает вопрос о связи между бактериурией беременных, ее лечением и развитием таких осложнений беременности, как поздний токсикоз и анемия.

Вполне возможно, что у одних женщин бактериурия имеет более «значимый» характер, чем у других. Наиболее вероятной

переменной, способной оказать влияние на исход беременности, представляется наличие или отсутствие связи бактериурии с хронической патологией почек, частота которой в разных странах различна. В одном исследовании, проведенном в Мельбурне, приведена низкая частота как бактериурии, так и малой массы новорожденных среди пациенток крупного акушерского стационара. Частота низкой массы новорожденных и перинатальной смертности была достоверно выше у матерей с бактериурией, причем лечение последней не оказало влияния на ее величину. Почти в 50% случаев бактериурия сопровождалась рентгенологическими признаками поражения почек. Было высказано предположение, что именно патология почек, а не бактериурия сама по себе определяет исход беременности. В других работах частота патологии почек среди беременных с бессимптомной бактериурией, как правило, ниже (14—20%).

Есть и другие способы подразделения бактериурии по степени важности:

Связь с пиурией. Бактериурия может сопровождаться пиурией. Высокое содержание гнояных клеток (понятие «нормы» по отношению к уровню гнояных клеток в разных лабораториях различно; за верхнюю границу нормы обычно принимают 10 000/мл) в правильно взятой средней порции мочи, особенно отмеченное в нескольких анализах до лечения или сохранившееся после лечения, скорее может быть объяснено поражением почек.

Локализация инфекции. Для определения локализации инфекции в мочевых путях (т. е. в верхних или нижних отделах мочевой системы) имеются различные методы. К ним относятся катетеризация мочеоточника, метод смывов из мочевого пузыря и определение бактерий в моче на наличие прикрепленных к их поверхности антител с помощью флюоресцентного конъюгированного антиглобулина человека. Предполагают, что покрытые антителами бактерии указывают на инфекцию паренхимы почки. Этот метод хорошо коррелирует с результатами других методов локализации инфекции, хотя и при относительно высокой частоте ложноположительных результатов. Тем не менее эту простую неинвазивную процедуру можно использовать в качестве скрининга для выявления контингента пациентов, нуждающихся в более углубленном обследовании.

Локализация инфекции в почке (или самый настоящий острый пиелонефрит) еще не означает хронической патологии почек. В одной работе было установлено, что именно при почечной, а не пузырной бактериурии может наблюдаться очевидное ухудшение функции почек (аномальные значения уровня креатинина в сыворотке и клиренса креатинина) и повышенный риск внутриутробной задержки роста плода. В другом исследовании не удалось выявить различий в исходах беременности между группами женщин с бактериурией пузырного или почечного происхождения (получавших адекватное лечение) и

без таковой. Независимо от того, локализовалась инфекция в почках или в мочевом пузыре, процент беременных, у которых терапия не смогла устранить бактериурию, был примерно одинаковым. К сожалению, ни в одной из этих работ не приводятся результаты радиологического исследования мочевых путей, но процент больных с почечной бактериурией в обеих работах примерно одинаков (около 50%). Причина такого несоответствия неизвестна, но его можно было бы объяснить различиями в распространенности хронической патологии почек даже среди пациенток с почечной бактериурией. Вероятно, при сравнении данных различных исследований следует учитывать ряд параметров, в том числе частоту бактериурии и низкой массы новорожденного в исследуемой популяции, а также распространенность хронической патологии почек, пользуясь стандартными критериями определения этой патологии.

Реакция на лечение. По реакции на лечение также можно достаточно точно судить о степени серьезности бактериурии. В большинстве случаев бактериурия проходит после одного курса лечения. Однако у небольшой части беременных она не исчезает или возобновляется, несмотря на проведение повторных курсов. В большинстве случаев острой симптомной инфекции мочевых путей ее можно устранить применением большой дозы антибиотика. Отсутствие реакции на лечение связано с достоверно более высокой частотой хронической патологии почек, чем при хорошей реакции на лечение. То же самое, возможно, относится и к случаям бессимптомной бактериурии, где реакция на лечение также может служить показателем наличия или отсутствия хронического заболевания почек.

Необычные возбудители бактериурии

Влияние противобактериурной терапии на частоту осложнений у матери и ребенка, по-видимому, зависит от применяемого препарата. В одной из немногих работ, в которой беременные с бактериурией, получавшие лечение антибиотиками и плацебо, сравнивались с женщинами без бактериурии, было показано, что частота недонашивания в обеих группах, получавших антибиотики, в результате лечения снизилась. В этом исследовании применяли тетрациклин, так как оно проводилось до того, как было признано вредное воздействие этого препарата на развитие зубов и костей плода. Возможное объяснение полученного результата: а) тетрациклин сам по себе оказывает независимое действие на рост плода, не связанное с инфекцией мочевых путей; б) он действует против неизвестного фактора, связанного с недонашиванием и встречающегося с одинаковой частотой у беременных с бактериурией и без нее.

Другим авторам удалось проследить связь между недонашиванием и(или) низкой массой новорожденного и колонизацией *Ureaplasma urealyticum*, чувствительной к тетрациклину.

По нашим данным, этот организм часто заселяет половые пути (>50%) здоровой женщины и его наличие во влагалище само по себе вряд ли воздействует на плод. И действительно, целому ряду авторов не удалось установить отрицательного влияния влагалищной колонизации *U. urealyticum* на исход беременности. Возможно, у некоторых носительниц влагалищной *U. urealyticum* имеется также колонизация или инфекция этим организмом полости матки или мочевых путей, имеющая более важное значение, чем влагалищная колонизация. Такая возможность подтверждается последними данными Kass и соавт., что генитальная колонизация *U. urealyticum* в сочетании с образованием антител к *U. urealyticum* связана с наибольшей частотой низкой массы новорожденного.

В последнее время появилось несколько сообщений об аэробных и анаэробных культурах мочи, аспирированной из мочевого пузыря у беременных, у которых бактериурия, вызванная традиционными возбудителями инфекции мочевой системы (например, *E. coli*), была исключена с помощью обычных посевов мочи. Почти у четверти беременных при отсутствии симптомов был выделен, часто в большом количестве, ряд условно-патогенных микроаэрофильных или анаэробных бактерий (по нашим данным, чаще всего *Gardnerella vaginalis* и *U. urealyticum*). В сравнимых по прочим параметрам группах небеременных женщин и здоровых мужчин такая находка встречалась редко. У некоторых из них была установлена инфекция верхних мочевых путей. Выделить эти организмы чаще удается у беременных женщин с протеинурией в качестве изолированного симптома или в связи с поздним токсикозом или заболеванием почек. Впоследствии симптомная инфекция мочевых путей, вызванная традиционными бактериальными возбудителями, развивается у них чаще, чем у беременных со стерильной мочой из мочевого пузыря, но не так часто, как после обычной бессимптомной бактериурии. По некоторым данным, *G. vaginalis* и *U. urealyticum* иногда вызывают клинически выраженную инфекцию мочевой системы и «стерильную» пиурию (синдром частого мочеиспускания или дизурии). Не известно, оказывают ли эти или другие условно-патогенные организмы в мочевых путях непосредственное влияние на исход беременности, но их присутствие по крайней мере связано с относительно высокой частотой поражений почек и осложнений беременности и может служить дополнительным потенциальным сигналом высокого риска. Решение все усложняющейся проблемы бессимптомной бактериурии беременных и ее влияния на исход беременности требует новых исследований.

Выявление бессимптомной бактериурии беременных. Во многих лечебных учреждениях практикуется массовое обследование беременных на бессимптомную бактериурию. При наличии правильных методик сбора и культивирования мочи этот анализ дает достаточно точные результаты, не создавая неприятных

неудобств для пациентов и персонала. По данным большинства исследований, бактериурия редко развивается впоследствии у тех беременных, у которых исходный посев мочи был отрицательным. Поэтому для выявления беременных с бактериурией достаточно одного обследования. У небольшой части беременных без очевидной бактериурии в ранние сроки беременности впоследствии развивается острая симптомная инфекция; возможно, хотя бы у некоторых из них имела место не выявленная обычными посевами бактериурия, вызванная факультативными микроорганизмами.

Полезный метод скрининга на бактериурию — посев «чистого улова» мочи на специальных пластмассовых специальных пластинах, покрытых слоем соответствующего агара. С помощью простой инструкции — письменной, устной или в картинках — беременная, как правило, может сама, без помощи медсестры, правильно собрать мочу. Получив нужную порцию мочи, медсестра погружает дислайд в мочу почти до верха агарного слоя с каждой стороны, производя таким образом, посев. Затем слайд закладывается обратно в футляр и отправляется в лабораторию в любое удобное время. Преимущество этого метода заключается в том, что немедленный посев в культуральную среду предотвращает размножение «организмов-загрязнителей». Несущественное «загрязнение», как правило, можно отличить от значительного роста ($>10^5$ /мл по приблизительному числу колоний после инкубации за ночь). Любой организм, выделенный в значительных количествах, субкультивируется, идентифицируется и проверяется на чувствительность к антибиотикам. Результат должен быть подтвержден в следующее посещение врача культивированием правильно собранной средней порции мочи, которая немедленно направляется в лабораторию на микроскопическое исследование и полуколичественное культивирование.

Есть и другие методы анализа мочи на наличие выраженной бактериурии. К ним относятся некоторые биохимические реакции, например, нитратредуцирующая активность в моче (которая, как предполагают, объясняется действием таких нитратредуцирующих бактерий, как кишечная палочка). Набор для этой реакции включен в серийно выпускаемой диагностический дип-стержень («стержень для погружения»), куда входят также тесты на сахар, белок, рН и др. Несмотря на быстроту и удобство выполнения этих анализов, они менее надежны, чем посев на пластинках или традиционное полуколичественное культивирование.

Лечение бессимптомной бактериурии во время беременности. При всей противоречивости мнений относительно влияния лечения бессимптомной бактериурии на частоту осложнений беременности и перинатальную заболеваемость и смертность, оно, несомненно, эффективно предотвращает большинство случаев клинически явной инфекции мочевых путей у беременных.

Бессимптомную бактериурию в большинстве случаев удается подавить одноразовым введением препарата (например, 3 г амоксициллина перорально или 1 г канамицина внутримышечно) либо семи-десятидневным курсом любого из ряда обычно применяемых антибиотиков. Для этой цели подходят и сульфаниламиды короткого действия или нитрофурантоин, которые без риска применяются в ранние сроки беременности. Ко-тримоксазол или один триметоприм можно назначать после I триместра беременности (из-за антифолатного действия триметоприма). Курсы лечения амоксициллином и цефалоспоридами менее приемлемы в связи с повышенным риском кандидоза; их лучше оставить на случай развития острого пиелонефрита или безуспешного лечения другими препаратами.

Острый пиелонефрит у беременных. Это потенциально серьезное заболевание обычно развивается у беременных с нелеченой или невылеченной бактериурией. Считается, что повышенная частота острого пиелонефрита во время беременности является следствием физиологического гидронефроза с расширением мочеточников, который начинается в конце I триместра и проходит через несколько недель после родов. Давление на мочевой пузырь, а также расширение мочеточников могут вызвать стаз и пузырно-мочеточниковый рефлюкс мочи, которая в случае инфицирования заносит в почки микроорганизмы. Кроме того, изменения состава мочи во время беременности, включая повышение рН, возможную гликозурию и повышенные уровни эстрогенов, способствуют размножению бактерий. Острый пиелонефрит не только чаще встречается во время беременности, но и протекает тяжело. Наиболее распространенным его возбудителем является кишечная палочка, хотя у беременных, неоднократно принимавших антибиотики по поводу рецидивирующих инфекций, возможно участие более устойчивых к антибиотикам грамотрицательных организмов, таких как протей или клебсиеллы. По нашим наблюдениям, СГВ встречается в этих случаях не реже стрептококков группы D (*Strept. faecalis*). *Staphylococcus saprophyticus* вызывает пиелонефрит или бессимптомную бактериурию беременных реже, чем острую инфекцию нижних мочевых путей у небеременных женщин.

Острый пиелонефрит во время беременности часто проявляется повышением температуры, ознобом и острой болью в пояснице или животе; его течение может осложнить септицемия. При развитии у беременной грамотрицательной септицемии с шоком наиболее вероятным возбудителем является кишечная палочка, источником инфекции — мочевая система.

При инфекции легкой и средней степени тяжести успешное лечение быстро устраняет симптоматику и вместе с ней значительное непосредственное влияние на плод. Тяжелая инфекция мочевых путей может привести к гибели плода или преждевременным родам. Если инфекцию удастся вылечить, прогноз

течения беременности и здоровья ребенка зависит от наличия или отсутствия хронической патологии почек.

Лечение острого пиелонефрита во время беременности зависит от степени тяжести заболевания. Во многих случаях для лечения инфекции легкой и средней тяжести подходят оральные антибиотики и сульфаниламиды (только не в конце беременности), амоксициллин или цефалоспорины. При тяжелой форме антибиотики назначают внутривенно. Хотя большинство выделенных в моче штаммов кишечной палочки чувствительны к амоксициллину, в первоначальную схему лечения тяжело больной пациентки должен входить аминогликозид (например, гентамицин) или один из новейших цефалоспоринов. Терапия антибиотиками подлежит коррекции в свете результатов культивирования и проверки выделенных организмов на чувствительность к антибиотикам. Посевы мочи следует повторить примерно через неделю после прекращения терапии, а затем повторять их при каждом последующем посещении беременной врача. При возобновлении бактериурии или инфекции мочевых путей беременной показан длительный профилактический курс антибиотиков (например, нитрофурантоин по 1 таблетке (100 мг) 1 раз в день до конца беременности), а в послеродовом периоде — биохимическое и радиологическое исследование мочевых путей.

Заключение

Бессимптомная бактериурия, вызванная «традиционными» возбудителями заболеваний мочевой системы, имеет место у 5—10% беременных женщин (причем в 85% случаев ее возбудитель — кишечная палочка). По нашим наблюдениям, бактериурию беременных вызывают факультативные микроорганизмы, в том числе *G. vaginalis*, *U. urealyticum* и анаэробные бактерии.

Нелеченая бактериурия

Обычно это состояние развивается в начале беременности и при отсутствии лечения не проходит до родов. Она связана с высоким риском развития острого симптомного пиелонефрита (30—50%), который может привести к преждевременным родам и перинатальным осложнениям. Она связана (но не обязательно причинно) с повышенным риском развития позднего токсикоза, недонашивания и(или) низкой массы новорожденного.

Лечение бактериурии (одноразовое введение или короткий курс антибиотика, к которому возбудитель чувствителен)

а) Искореняет инфекцию примерно в 80% случаев; при непроходящей или возобновляющейся инфекции (около 15%) может потребоваться еще один курс антибиотиков или длительная профилактика (около 10% случаев);

б) Снижает риск развития острого пиелонефрита до $1/10$ от уровня риска при нелеченой бактериурии;

в) Приводит, по данным некоторых исследований, к снижению повышенного риска осложнений беременности и перинатальной заболеваемости; по данным других авторов, лечение не оказывает очевидного влияния на прогноз (кроме предотвращения острого пиелонефрита).

Несоответствие в результатах разных исследований, возможно, зависит от частоты хронической патологии почек, различающейся в разных популяциях. На наличие этой патологии указывают следующие факторы:

1) Непроходящая, несмотря на лечение, бактериурия и (или) пиурия; 2) острый пиелонефрит, особенно его рецидив после лечения; 3) локализация инфекции в почке; 4) структурные изменения при внутривенной пиелографии, выявленные в послеродовом периоде; 5) нарушения функции почек; 6) бактериурия, вызванная факультативными бактериями и (или) *Ureaplasma urealyticum*.

Относительная важность бактериурии в различных популяциях определяется и рядом других факторов. К ним относятся:

а) Общие цифры частоты недонашивания или низкой массы новорожденного любой этиологии и критерии определения этих состояний.

б) Действие генитальных микоплазм на низкую массу новорожденных и возможное влияние на него препарата, назначенного для лечения бактериурии.

При всей сложности проблемы бактериурии у беременных ясно, что ее выявление и правильное лечение, а также последующие проверочные анализы являются важной частью общего ухода за беременными. Изучение функции почек и рентгенологическое исследование в послеродовом периоде показаны хотя бы тем женщинам, у которых бактериурия не реагировала на исходную терапию, с целью выявления хронической патологии почек и обеспечения ее оптимального лечения в будущем.

Список литературы

Беременность и реакция организма на инфекцию

Larsen B., Galask R. P. Host-parasite interaction during pregnancy. *Obstet. Gynec. Survey*, 1978, 33, 297—318.

Schoenbaum S. C., Weinstein L. Respiratory infection in pregnancy. *Clin. Obstet. Gynec.*, 1979, 22, 293—300.

Инфекции нижнего отдела половых путей

Charles D. Vaginal candidiasis and pregnancy. In: Charles, D. *Infections in Obstetrics and Gynecology*. W. B. Saunders and Co., Philadelphia, 1980, pp. 68—74.

Larsen B., Galask R. P. Vaginal microbial flora: practical and theoretic relevance. *Obstet. and Gynec. (Suppl.)*, 1980, 55, 100—113.

*Инфекции верхнего отдела половых путей
в связи с беременностью*

- Bejar R., Curbelo V., Davis C., Gluck L.* Premature labour. II. Bacterial source of phospholipase. *Obstet. and Gynec.*, 1981, 57, 479—482.
- Bobitt J. R., Hayslip C. C., Damato J. D.* Amniotic fluid infection as determined by transabdominal amniocentesis in patients with intact membranes in premature labour. *Amer. J. Obstet. Gynec.*, 1981, 140, 947—952.
- Driscoll S. G.* Significance of acute chorioamnionitis. *Clin. Obstet. Gynec.*, 1979, 22, 339—349.
- Foreman H., Stadel B. V., Schlesselman S.* Intrauterine device usage and fetal loss. *Obstet. and Gynec.*, 1981, 58, 669—677.
- Gibbs R. S., Blanco J. D., St. Clair P. J., Castaneda Y. S.* Quantitative bacteriology of amniotic fluid from women with clinical intraamniotic infection at term. *J. of Infec. Dis.*, 1982, 145, 1—8.
- Grimes D. A., Gates W., Selik R. M.* Fatal septic abortion in the United States, 1975—1977. *Obstet. and Gynec.*, 1981, 57, 739—744.
- Hill A. M.* Post-abortion and puerperal gas gangrene. *The J. Obstet. Gynec. Brit. Empire*, 1936, 43, 201—251.
- Sonne-Holm S., Heisterberg L., Hebjørn S., Dyring-Andersen K., Anderson J. T., Hejl B. L.* Prophylactic antibiotics in first-trimester abortions: a clinical controlled trial. *Amer. J. Obstet. Gynec.*, 1981, 139, 693—696.

Послеродовое повышение температуры

- Charles D.* Wound infections in obstetrics. Puerperal sepsis. In: Charles D. *Infections in Obstetrics and Gynecology*. W. B. Saunders and Co., Philadelphia, 1980, 272—289.
- Eschenbach D. A., Wager G. P.* Puerperal infections. *Clin. Obstet. Gynec.*, 1980, 1003—1037.
- Gibbs R. S.* Clinical risk factors for puerperal infection. *Obstet. and Gynec. (Suppl.)*, 1980, 55, 178—183.

*Общие аспекты генитальных инфекций беременных,
диагностика и лечение*

- Blanco J. D., Gibbs R. S., Castaneda Y. S.* Bacteremia in obstetrics. Clinical course. — *Obstet. Gynec.*, 1981, 58, 621—625.
- Knuppel R. A., Scerbo J. C., Mitchell G. W., Certruol C. L., Bartlett J.* Quantitative transcervical uterine cultures with a new device. — *Obstet. Gynec.*, 1981, 57, 243—248.
- Ledger W. J.* Bacterial infections complicating pregnancy. — *Clin. Obstet. Gynec.*, 1979, 21, 455—475.
- Platt R., Lin J. S., Warren J. W., Rosner B., Edelin K. C., McCormack W. M.* Infection with *Mycoplasma hominis* in postpartum fever. — *Lancet*, 1980, 2, 1217—1221.
- Polk B. F., Schoenbaum S. C.* Prophylactic antibiotics in obstetrics. — *Clin. Obstet. Gynec.*, 1979, 22, 379—383.
- Schwartz R. H.* Considerations of antibiotic therapy during pregnancy. — *Obstet. Gynec. (Suppl.)*, 1981, 58, 95—98.

Бактериурия и инфекции мочевых путей у беременных

- Elder H. A., Santamarina B. A. G., Smith S., Kass E. H.* The natural history of asymptomatic bacteriuria during pregnancy: The effect of tetracycline on the clinical course and outcome of pregnancy. — *Amer. J. Obstet. Gynec.*, 1971, 111, 441—462.
- Gilstrap L. C., Leveno K. J., Cunningham F. G., Whalley P. J., Roark V. L.* Infection and pregnancy outcome. — *Amer. J. Obstet. Gynec.*, 1981, 141, 709—716.

- Harris R. E., Rhomas V. L., Shelokov A.* Asymptomatic bacteriuria in pregnancy: antibody-coated bacteria, renal function and intrauterine growth retardation. — *Amer. J. Obstet. Gynec.*, 1976, 126, 20—25.
- Kass E. H.* Bacteriuria and pyelonephritis of pregnancy. — *Archives of Internal Medicine*, 1960, 105, 194—198.
- Kass E. H., McCormack W. M., Lin J.-S., Rosner B., Munoz A.* Genital mycoplasmas as a cause of excess premature delivery in the underprivileged. *Transactions of the Association of American Physicians*, 1981, 94, 261—266.
- Kincaid-Smith P., Bullen M.* Bacteriuria in pregnancy. — *Lancet*, 1, 1965, 395—399, 65.
- McDowell D. R. M., Buchanan J. D., Fairley K. F., Gilbert G. L.* Anaerobic and other fastidious microorganisms in asymptomatic bacteriuria in pregnant women. — *J. Inf. Dis.*, 1981, 144, 114—121.
- Savige J. A., Gilbert G. L., Fairly K. F., McDowell D. R.* Bacteriuria due to *Ureaplasma urealyticum* and *Gardnerella vaginalis* in preeclampsia. — *J. Inf. Dis.* (in press).
- Sweet R. L.* Bacteriuria and pyelonephritis during pregnancy. *Seminars in Perinatology*, 1977, 1, 25—40.

Интерпретация результатов обычных биохимических анализов у новорожденного

Л. ДЖ. МЭРТОН (L. J. MURTON)

Ряд патологических состояний периода новорожденности, включая недоношенность, внутриутробную задержку роста плода, респираторный дистресс-синдром, гипербилирубинемия и функциональную незрелость почек, требует проведения биохимических исследований. В настоящей главе представлен обзор наиболее распространенных анализов и возможных причин патологических результатов. В табл. 58 приведены различия между нормальными биохимическими показателями у новорожденных и здоровых взрослых.

Кисотно-щелочное состояние

Исследование кислотно-щелочного состояния часто сочетается с определением содержания кислорода крови, измеряемого в виде парциального давления (мм рт. ст.). В артериальной крови кислород обычно находится на уровне 50—80 мм рт. ст. Основными изменениями кислотно-щелочного состояния являются метаболические ацидоз и алкалоз, а также респираторные ацидоз и алкалоз. Очень часто имеет место сочетание этих изменений (например, сочетанный респираторно-метаболический ацидоз при респираторном дистрессе вследствие задержки CO_2 и гипоксемии) или компенсированное состояние (например, респираторный ацидоз и компенсированный метаболический алкалоз у детей с хроническим заболеванием легких или метаболический ацидоз и компенсированный респираторный алкалоз у недоношенных детей с «поздним метаболическим ацидозом»).

Метаболический ацидоз, т. е. снижение рН и бикарбоната, дефицит оснований. Главными причинами метаболического ацидоза являются:

- 1) Последствия гипоксии и(или) гипотонии в результате накопления молочной кислоты, типичного для детей с респираторным дистресс-синдромом.
- 2) Тяжелый сепсис — вирусный или

Таблица 58. Нормальные значения основных биохимических показателей у новорожденного

	Новорожденный	Взрослый
Биохимические показатели крови — норма: КЩС	pH 7,30—7,45 pCO ₂ 35—45 мм рт. ст. Бикарбонат 24—31 ммоль/л	20—26
Электролиты	Избыток оснований — 5 Натрий 135—145 ммоль/л Калий 3—6 ммоль/л Хлориды 95—110 ммоль/л Кальций 1,8—2,5 ммоль/л Магний 0,75—1,2 ммоль/л Фосфаты 1,8—2,5 ммоль/л	б/н ¹ б/н б/и б/и 2,2—2,7 б/и 0,8—1,5
Глюкоза	2—4 ммоль/л	3,3—8,3
Билирубин	<85 мкмоль/л	3—17
Мочевина	1,5—10 ммоль/л	1—6,7
Креатинин	0,08—0,15 ммоль/л	0,03—0,11
Осмолярность	270—290 мосм/л	б/и
Общий белок	400—800 г/л	55—85
Альбумин	300—550 г/л	32—48
Аланин-аминотрансфераза (АЛТ)	1—25 ед/л	0—20
Аспарат-аминотрансфераза (АСТ)	16—75 ед/л	0—20
Щелочная фосфатаза	100—800 ед/л	80—225
Аммиак	60—120 мкмоль/л	68—136
Биохимические показатели СМЖ — норма:		
Белок	до 100 мг/л у доношенных детей до 150—200 мг/л у недоношенных детей	200—400 ¹
Глюкоза	1,5—4 ммоль/л с одновременной проверкой уровня глюкозы в крови	б/и
Лактат	<3 ммоль/л	0,5—1,3
Биохимические показатели мочи — норма		
<p>Детям с ОНМР и нездоровым новорожденным показано регулярное проведение обычного анализа мочи на гликозурию, протеинурию, гематурию, pH на билирубин с помощью реактивных бумажек</p>		
Осмолярность:	75—300 мосм/л	50—1200
Натрий	18—60 ммоль/л	80—200
Калий	10—40 ммоль/л	35—100

¹ б/и — без изменений по сравнению с уровнем у новорожденных.

бактериальный. 3) Диарея. 4) Потеря бикарбоната в канальцах почек в связи с незрелостью или повреждением последних. 5) Нагрузка водородными ионами из использованной при замкнутом переливании крови, консервированной с помощью ЦДФ и КЦД. 6) Высокое поглощение белка (<3 г/кг/сут), особенно в виде аминокислот в парентеральных питательных растворах. 7) Врожденные ошибки метаболизма, например, органические ацидемии. 8) «Поздний метаболический ацидоз недоношенных детей». Это состояние, по-видимому, определяется действием нескольких механизмов.

Лечение метаболического ацидоза включает в себя устранение лежащей в его основе причины, пероральное или парентеральное введение бикарбоната натрия и при тяжелой форме метаболического ацидоза заменное переливание крови.

Метаболический алкалоз, т. е. повышение рН и бикарбоната, избыток оснований. Это состояние развивается в результате: 1) Избыточных потерь жидкости из желудка, например, при стенозе привратника. 2) Ятрогенных факторов, таких как передозировка бикарбоната натрия при реанимации новорожденного или лечении респираторного дистресс-синдрома.

Респираторный ацидоз, т. е. снижение рН, повышение pCO_2 . Его наиболее распространенная причина — нарушение альвеолярной вентиляции, которое может иметь место при ряде состояний. К ним относятся: 1) Ослабление респираторных усилий или апноэ, например, в результате действия препаратов, введенных матери во время родов, недонощенности или после интра- или постнатальной асфиксии. 2) Острое заболевание легких, например, болезнь гиалиновых мембран, пневмония или синдром аспирации мекония. 3) Хроническое заболевание легких, например, бронхолегочная дисплазия, синдром Вильсона — Микити. 4) Сжатие или ограничение подвижности легких, например, диафрагмальная грыжа, пневмоторакс, гипоплазия легких, паралич диафрагмального нерва, нейромышечные нарушения, аномалии грудной стенки. 5) Нарушение проходимости верхних дыхательных путей. 6) Сердечная недостаточность и отек легких.

Лечение направлено на улучшение альвеолярной вентиляции и устранение причин, лежащих в основе этого состояния.

Респираторный алкалоз, т. е. повышение рН, снижение pCO_2 . Его обычная причина — гипервентиляция вследствие: 1) раздражения или травмы мозга; 2) чрезмерного плача ребенка при длительном или затрудненном взятии крови; 3) избыточной вентиляции механическими средствами — либо при реанимации в родовой, либо при искусственной вентиляции легких с помощью респиратора. Этого следует избегать в связи с пониженными показателями кровотока мозга, сердечного выброса и содержания ионов кальция в сыворотке крови.

**Электролиты: натрий, калий, хлориды,
кальций, магний, фосфаты**

Натрий

В норме уровень натрия в сыворотке крови составляет 135—145 ммоль/л; содержание <125 ммоль/л характерно для значительной гипонатриемии и подлежит лечению, т. к. снижение уровня натрия может привести к развитию судорог. Натрий поступает в организм из перорально потребляемого молока и парентеральных растворов; в грудном молоке его содержится 7 ммоль/л, в коровьем молоке и готовых молочных смесях — от 7 до 25 ммоль/л. В 0,9% («нормальном») растворе хлористого натрия содержание электролита равно 150 ммоль, в растворах декстрозы с солевым 1/4 N раствором — 37 ммоль/л. В 8,4% растворе бикарбоната натрия содержится 1 ммоль/мл натрия, в некоторых белковых растворах, используемых для увеличения объема плазмы, концентрация натрия такая же, как в 0,9% растворе хлористого натрия.

Суточная потребность в натрии у большинства новорожденных составляет 2—3 ммоль/кг/сут, но у детей с очень низкой массой (менее 1500 г) могут иметь место значительные потери натрия в почках и суточная потребность в этих случаях доходит до 6—8 ммоль/кг/сут. В связи с этим у глубоко недоношенных детей следует ежедневно или через день определять содержание натрия в сыворотке крови в течение первых 1—2 нед жизни. Концентрацию натрия в моче можно определять в суточной порции, но проще брать для исследования «выборочную» порцию мочи. Концентрация натрия в ней должна находиться в пределах 18—60 ммоль/л.

Основные причины гипонатриемии:

1) При рождении или сразу после него гипонатриемия, как правило, является результатом внутривенного введения матери во время родов жидкостей, не содержащих натрия, например, при применении окситоцина.

2) Недостаточное потребление натрия в первые несколько дней жизни в результате малого содержания натрия во вводимых ребенку жидкостях. Новорожденным детям, получающим жидкости только внутривенно, по прошествии первых суток жизни в схему терапии следует включать хлористый натрий из расчета 2—3 ммоль/кг/сут.

3) Избыточные потери натрия в результате диареи, приема диуретиков или в незрелых почках глубоко недоношенных детей.

4) Низкое потребление натрия у глубоко недоношенных детей, получающих сцеженное грудное молоко или искусственные молочные смеси с низким содержанием натрия.

5) Недостаточность надпочечников, в частности врожденная форма гиперплазии надпочечников с потерей солей или кровоизлияние в надпочечник.

6) Синдром нарушения секреции АДГ в результате травмы мозга, например, при кровоизлиянии или инфекции.

7) Острая почечная недостаточность, приводящая к разбавлению содержания натрия во внеклеточной жидкости.

К гипернатриемии приводят: 1) Избыточные незаметные потери воды, например, при постоянном обогреве детей рефлектором или при фототерапии, когда потеря воды превосходит потерю натрия.

2) Передозировка хлористого натрия, бикарбоната натрия или содержащих натрий коллоидных растворов при инфузионной терапии.

3) Избыточная почечная потеря воды, например, при глюкозурии, вызывающей осмотический диурез.

Калий

В норме уровень калия в сыворотке крови составляет 3—6 ммоль/л, суточная потребность в нем новорожденного равна 2—3 ммоль/кг/сут. Его обычно добавляют в растворы, вводимые внутривенно после первых суток жизни при условии установления удовлетворительной продукции мочи, назначают раствор хлористого калия, содержащий 1 ммоль/мл электролита (на 500 мл жидкости добавляют 10 мл), или калий с метаболизруемым анионом, например, калий-ацетат.

Подобно натрию калий в моче проще определять в «выборочной» порции мочи, где его содержание колеблется от 10 до 40 ммоль/л. В грудном молоке содержится 13 ммоль/л калия, в коровьем молоке и искусственных молочных смесях — 14—35 ммоль/л.

Гипокалиемия развивается в результате: 1) Недостаточного потребления калия, особенно у детей, получающих инфузионную терапию жидкостями, содержащими калий в недостаточном количестве.

2) Избыточных потерь с мочой при приеме диуретиков.

Гиперкалиемия отмечается при следующих обстоятельствах:

1) Если проба крови гемолизируется в результате затрудненного ее взятия, то уровень калия может оказаться ложно повышенным. 2) При передозировке калия во время инфузионной терапии. 3) В результате почечной недостаточности. 4) После переливания (особенно заменного) «старой» крови с высоким содержанием калия из гемолизированных эритроцитов. Чтобы этого избежать, новорожденным вводят кровь, взятую менее чем за 96 ч до переливания. 5) В результате недостаточности надпочечников.

Поскольку гиперкалиемия может вызывать аритмии, она подлежит лечению введением бикарбоната натрия, кальция, ионообменных смол и проведением перитонеального диализа.

Хлориды

Уровень хлоридов в норме колеблется от 95 до 110 ммоль/л. Серьезные отклонения от нормального содержания у новорожденных встречаются нечасто. Низкий уровень хлоридов встречается при стенозе привратника и тяжелой диарее различной этиологии.

Кальций

У большинства детей суточная потребность в кальции составляет 1—2 ммоль/кг/сут, его нормальный уровень в сыворотке крови находится в пределах 1,8—2,5 ммоль/л. В идеале следовало бы определять ионизированную фракцию кальция, однако многие лаборатории не располагают средствами для этого исследования.

Принимая во внимание влияние кальция на функцию миокарда и сопротивление легочных сосудов, а также тот факт, что гипокальциемия вызывает тремор и иногда судороги, при содержании менее 1,7 ммоль/л показано пероральное или внутривенное введение препаратов кальция, в частности 10% раствор его глюконата. Препараты кальция нельзя вводить внутримышечно. Основной механизм гипокальциемии связан со сниженной функцией или функциональной незрелостью паращитовидных желез. Гипокальциемия развивается при следующих ситуациях:

- 1) у детей, перенесших перинатальную асфиксию;
- 2) у больных недоношенных детей, особенно страдающих респираторным дистресс-синдромом;
- 3) у детей, матери которых больны диабетом;
- 4) у детей с отставанием массы тела от сроков беременности;
- 5) при заменном переливании крови, содержащей в качестве антикоагулянта цитрат;
- 6) при гиперкальциемии и гиперпаратиреозе у матери (последнее встречается редко);
- 7) при поздней гипокальциемии (5—10 дней) у детей, получающих смеси из коровьего молока с высоким содержанием фосфатов;
- 8) при почечной недостаточности;
- 9) при синдроме Ди Георга.

Выраженная гиперкальциемия у новорожденного встречается крайне редко.

Магний

В норме уровень магния у новорожденных колеблется от 0,75 до 1,2 ммоль/л. Содержание менее 0,7 ммоль/л свидетельствует о необходимости внутримышечного введения 0,2 мл/кг 50% раствора сульфата магния. Гипомагниемия может вызвать гипокальциемию посредством сниженной продукции паратгормона, а также снижения чувствительности к паратгормону в органах-мишенях.

Гипомагниемия оказывает такое же действие, как и гипокальциемия. Она отмечается у тех же детей, которые составляют группы риска по развитию гипокальциемии. При сосуществовании этих двух состояний попытки коррекции гипокальциемии могут оказаться безуспешными, если одновременно не корригировать гипомагниемию.

Гипермагниемия может привести к респираторной депрессии и нарушению нейромышечной проводимости. Как правило, она имеет ятрогенное происхождение и связана с введением матери больших доз сернокислого магния как элемента терапии позднего токсикоза.

Лечение заключается в поддержании дыхания путем искусственной вентиляции легких до самостоятельного удаления избыточного количества магния или его выведения с помощью заменного переливания крови.

Фосфаты

Уровень фосфатов в норме колеблется от 1,8 до 2,5 ммоль/л. Его изменение встречается нечасто, но гиперфосфатемия может развиваться при почечной недостаточности, гипофосфатемия является результатом недостаточного поступления фосфора с парентериальными питательными растворами и наблюдается у глубоконедоношенных детей с рахитом.

Осмолярность и водный баланс

Для оценки гидратационного статуса новорожденных, особенно недоношенных с низкой массой, чаще всего применяются следующие методы:

а) Определение изменения массы тела, при необходимости каждые 12 ч.

б) Определение выделения мочи; в норме оно составляет 2—4 мл/кг/ч.

в) Измерение относительной плотности мочи, которое можно производить даже в очень небольших порциях с помощью ручного рефрактометра. Она должна находиться в пределах 1005—1015; при отсутствии альбуминурии или глюкозурии он хорошо коррелирует с осмолярностью мочи.

г) Определение осмолярности мочи, произведенное обычно по снижению точки замерзания. Осмолярность должна находиться в пределах 75—300 мосм/л. Почка новорожденного способна концентрировать мочу до 600—700 мосм/л, что значительно ниже возможностей почки взрослого (1200—1400 мосм/л).

д) Измерение осмолярности плазмы, которая должна находиться в пределах 270—290 мосм/л и примерно в 2 раза превышать уровень натрия в сыворотке крови, за исключением тех случаев, когда имеются повышенный уровень других ве-

ществ, например, мочевины и глюкозы. На фоне устойчивого равновесия натрия изменения его уровня в сыворотке крови также непосредственно отражают гидратационный статус, так как повышенная потеря жидкости, особенно незаметная, влечет за собой его увеличение. Поскольку количество подкожной клетчатки зависит от степени зрелости и алиментарного статуса ребенка, тургор тканей позволяет лишь приблизительно судить о состоянии гидратации. Уровень мочевины, колеблющийся в зависимости от потребления белка; величина гематокрита, находящаяся под влиянием гемолиза и потери крови, взятой на анализ, также являются менее надежными показателями гидратационного состояния ребенка.

Кроме того, контролировать водный баланс у детей грудного возраста помогает измерение артериального и центрального венозного давления. Однако и эти величины несвободны от влияния других факторов, таких как функция миокарда и сопротивление периферических сосудов.

Потребность грудного ребенка в жидкости определяет сумма следующих величин: 1) Незаметные потери с кожи и из дыхательных путей (у глубоконедоношенных детей они составляют соответственно 70 и 30%). 2) Потеря жидкости с мочой. 3) Потеря жидкости со стулом. 4) Патологические потери при рвоте, дренировании.

Объем мочи в норме обсуждался выше: он повышается при осмотическом диурезе или приеме диуретиков. Как правило, при нормальной консистенции стула небольшое количество жидкости, теряемой через желудочно-кишечный тракт, можно не принимать во внимание.

Незаметные потери воды зависят от многих факторов. Для здорового доношенного ребенка, содержащегося в инкубаторе с температурой внешней среды в пределах нейтральных значений, эта величина составляет, как правило, 30—50 мл/кг/сут. Незаметную потерю воды увеличивают следующие факторы: 1) низкая масса при рождении, особенно менее 1500 г; 2) постоянный обогрев рефлектором, повышающий неощутимую потерю жидкости почти в 3 раза; 3) содержание ребенка в постоянном световом режиме (фототерапия) удваивает потерю жидкости; 4) температура внешней среды выше нейтральных значений; 5) повышенная мышечная активность.

Незаметные потери снижаются при следующих условиях:

1) содержании ребенка в среде с относительной влажностью более 40%; 2) использовании термозащиты («перспексная» прокладка или пластиковое «пузырьковое одеяло») между ребенком и стенкой инкубатора; 3) у глубоконедоношенных детей по мере роста.

Учитывая многочисленные факторы, касающиеся в особенности глубоконедоношенных детей, водный баланс следует тщательно контролировать, а потребности в жидкости определять индивидуально для каждого ребенка.

Жидкость в виде раствора декстрозы (5 или 10%) обычно начинают вводить внутривенно с дозы 40—60 мл/кг/сут, постепенно увеличивая ее до 120—150 мл/кг/сут к 5-му дню с некоторыми модификациями в зависимости от состояния водного баланса. Потребность в жидкости у глубоконедоношенных детей с респираторным дистресс-синдромом поддерживают на минимальном уровне, совместимом с удовлетворительной гидратацией, с целью снижения частоты незаращения артериального протока и бронхолегочной дисплазии при искусственной вентиляции легких.

В отличие от избыточной потери жидкости путем кожного испарения, с мочой или из желудочно-кишечного тракта, приводящей к дегидратации организма, чрезмерная гидратация наблюдается при следующих ситуациях:

- 1) постасфиксическом состоянии, вызывающем просачивание жидкости в ткани из поврежденных капилляров;
- 2) выраженной гипоальбуминемии, как, например, в некоторых случаях водянки плода;
- 3) застойной сердечной недостаточности;
- 4) случайной передозировке вводимых жидкостей или входящих в них болюсов-добавок, таких как бикарбонат или коллоидный раствор;
- 5) синдроме нарушения секреции АДГ с понижением осмолярности плазмы и уровня натрия в сыворотке крови и повышением осмолярности мочи;
- 6) почечной недостаточности с олигурией.

Состояния, перечисленные под №№ 3, 5 и 6, могут быть следствием асфиксической травмы.

Глюкоза

В норме уровень глюкозы в крови равен 2—4 ммоль/л; уровень менее 1,5 ммоль/л характеризует значительную гипогликемию, подлежащую лечению. Определение содержания глюкозы в крови осуществляется в лаборатории или непосредственно в отделении новорожденных с помощью готовых реактивных бумажек и счетчика глюкозы. Точность показаний на бумажках зависит от тщательности соблюдения приложенных инструкций. Очень низкие показания следует проверять лабораторным определением содержания глюкозы в крови, но начало лечения при наличии соответствующей симптоматики откладывать не следует.

Определение глюкозы, как правило, проводится регулярно в течение первых нескольких дней жизни у детей с риском развития гипогликемии (до установления достаточного перорального поступления глюкозы), а также у детей с симптомами, которые могут быть отнесены за счет гипогликемии, — апноэ, вялость, судороги или тремор.

К группе повышенного риска развития гипогликемии относятся: а) **Дети со сниженными запасами гликогена** (дети с отставанием массы тела от соответствующего срока беремен-

ности, перенесшие перинатальную асфиксию или холодовый стресс, недоношенные дети).

б) **Дети с гиперинсулинемическим состоянием**, дети матерей, больных диабетом; дети с эритробластозом, особенно перенесшие заменное переливание крови; после резкой отмены высоких концентраций декстрозы, применяемой при инфузионной терапии, дети с аденомой островковых клеток, с несиднобластозом; последние 3 состояния встречаются редко.

в) **Дети с редкими состояниями** (с галактоземией, с наследственной непереносимостью фруктозы; с болезнью накопления гликогена).

Для поддержания нормального уровня сахара в крови у здоровых детей, получающих только парентеральное питание, инфузионная терапия должна обеспечивать минимум 4—6 мг/кг/мин глюкозы. У детей с риском развития гипогликемии для поддержания нормогликемии требуются более высокие дозы глюкозы (6—12 мг/кг/мин). Принципы лечения гипогликемии заключаются в следующем:

1) При наличии симптомов необходимо внутривенное введение глюкозы в дозе 8—12 мг/кг/мин, желательнее в виде постоянной инфузии, а не отдельными болюсами с высокой ее концентрацией. Однако перед инфузией можно ввести 200 мг/кг глюкозы в виде болюса, который не вызовет резких колебаний уровня сахара в крови.

При наличии достаточных запасов гликогена в организме ребенок реагирует и на внутримышечное или внутривенное введение глюкагона (0,3 ЕД/кг). Этот метод можно использовать лишь как временную меру до установления достаточного парентерального или перорального уровня поглощения глюкозы. В некоторых случаях для достижения нормогликемии требуется добавить к вышеуказанной схеме глюкокортикостероиды.

2) При отсутствии симптомов дети с крайне низким содержанием сахара в крови должны получать лечение по вышеуказанной схеме. Если содержание сахара в крови составляет 1—2 ммоль/л, может потребоваться только раннее введение полноценного перорального кормления с регулярным повторным определением содержания глюкозы в крови.

Гипергликемия встречается реже, чем гипогликемия, и при отсутствии лечения приводит к глюкозурии и осмотическому диурезу с потерей жидкости. Развивается она главным образом в следующих случаях:

1) У глубоко недоношенных детей, не справляющихся с нагрузкой глюкозой, получаемой с парентеральными жидкостями. Обычно положение удастся исправить снижением концентрации глюкозы во вводимом растворе и (или) скорости внутривенного введения (если это возможно). В редких случаях может потребоваться небольшая доза (0,1 ЕД/кг) растворимого инсулина; при этом необходим контроль за уровнем глюкозы с целью предотвращения развития гипогликемии.

2) У детей с тяжелым заболеванием или осложнениями, такими как тяжелая форма сепсиса или последствия обширного внутрижелудочкового кровоизлияния.

3) У некоторых детей с отставанием массы тела от сроков беременности при синдроме преходящего сахарного диабета. Это состояние не связано с кетозом и чувствительно к инсулину. Его причины неизвестны, но, возможно, оно связано с незрелостью функции островковых клеток.

Мочевина и креатинин

Уровень мочевины колеблется в пределах 1,5—10 ммоль/л в зависимости от степени зрелости, потребления белка и возраста ребенка. Его повышение наблюдается при высоком потреблении белка (пероральном или парентеральном), ослаблении функции почек и состояниях обезвоживания. Содержание креатинина колеблется от 0,08 до 0,15 ммоль/л и повышается при состояниях, связанных с ухудшением функции почек. Последнее обычно наблюдается: 1) после тяжелой гипоксии, имевшей место до, во время или после рождения; 2) после тяжелой гипотонии, как, например, при бактериальном сепсисе; 3) при врожденных аномалиях почек и мочеполовой системы; 4) при временной олигурии после приема индометацина по поводу незаращения артериального протока. Оценку функции почек следует производить до назначения препарата; 5) при диссеминированном внутрисосудистом свертывании крови и тромбозе почечных вен.

Билирубин

В задачу настоящей главы не входит подробное обсуждение дифференциальной диагностики гипербилирубинемии, вызывающей желтуху новорожденных. Желтуха (и связанное с ней определение уровня билирубина в сыворотке крови) чрезвычайно распространена как среди доношенных, так и среди недоношенных детей. Подробную информацию о ней следует искать в главах, посвященных желтухе новорожденных, имеющих в большинстве учебников.

Основные причины желтухи у новорожденных:

1. **Физиологическая желтуха** имеет разные причины. Она не носит тяжелого характера, развивается у доношенных детей, самочувствие которых не ухудшается, другие клинические симптомы отсутствуют. Она исчезает к концу первой недели жизни.

2) «**Желтуха недоношенных**» имеет место у здоровых недоношенных детей вследствие функциональной незрелости печени, испытывающей нагрузку от несвязанного билирубина, появляющегося в результате разрушения эритроцитов.

3) **Чрезмерное разрушение эритроцитов:** резус-несовместимость, АВ0-несовместимость, полицитемия, кровоподтеки на

коже, кефалогематома, изменения эритроцитов (сфероцитоз, эллиптоцитоз, пикноцитоз, стоматоцитоз), изменения гемоглобина (α -талассемия, но не β -талассемия в периоде новорожденности), недостаточность эритроцитарных ферментов (дефицит глюкозо-6-дегидрогеназы, дефицит пируваткиназы).

4) Бактериальный сепсис.

5) Гипотиреоз.

6) Молочная желтуха у здорового ребенка при грудном вскармливании.

7) Гепатит новорожденных.

8) Галактоземия.

9) Нарушение проходимости желчных протоков, например, атрезия или киста желчных протоков.

Усилению желтухи способствуют такие факторы, как гипоальбуминемия (у недоношенных детей), лекарственные препараты, конкурирующие с билирубином за связывание с белком (фуросемид, сульфаниламиды, бензоаты), а также повышение энергопатической циркуляции билирубина (недостаточная гидратация с задержкой выделения мекония, непроходимость кишечника).

Как правило, желтуха становится клинически заметной, когда уровень билирубина в сыворотке крови превышает 85 мкмоль/л. При интерпретации повышенного уровня билирубина необходимо учитывать следующие факторы: а) общее содержание билирубина как конъюгированного, так и неконъюгированного; б) время появления желтухи и скорость возрастания уровня билирубина в сыворотке крови; в) продолжительность повышения уровня билирубина в сыворотке; г) наличие других симптомов, например, рвоты, лихорадки, анемии, апноэ.

Мы до сих пор не располагаем простым, быстрым и надежным тестом для определения уровня свободного неконъюгированного билирубина.

Длительная и затрудненная процедура — взятие крови из пятки — может привести к гемолизации пробы и, следовательно, к завышенному уровню билирубина.

Длительное световое воздействие на билирубин в сыворотке может привести к его разрушению и занижению уровня при анализе пробы.

Высокий уровень неконъюгированного билирубина (более 280 мкмоль/л у доношенного ребенка) нельзя сбрасывать со счетов как «физиологическую желтуху».

Наличие значительной конъюгированной фракции билирубина (более 40 мкмоль/л) указывает на гепатит или непроходимость желчных протоков как причину желтухи.

Быстрое возрастание уровня билирубина (более 10 мкмоль/ч) и появление желтухи в первые сутки после рождения позволяет подозревать наличие несовместимости по системе АВ0 или резус.

Появление желтухи через двое суток на фоне быстрого подъема уровня билирубина указывает на бактериальный сепсис или галактоземию (если ребенок переведен на молочное вскармливание).

Длительное (более 1 нед) сохранение гипербилирубинемии (неконъюгированная фракция) указывает на молочную желтуху или гипотиреоз; в данном случае необходимо проверить, произведено ли обязательное изучение функции щитовидной железы.

Принимая во внимание вышеуказанные аспекты гипербилирубинемии, при появлении желтухи ребенку назначают следующие основные исследования:

1) Определение у матери и ребенка группы крови, прямая реакция Кумбса, элюирование (на несовместимость по системе АВ0).

2) Развернутый анализ крови с определением уровня гемоглобина, числа ретикулоцитов, гематокрита, исследованием морфологии эритроцитов и выявлением признаков сепсиса по данным общего и дифференциального числа лейкоцитов.

3) «Септический контроль»: кровь, моча, культуры СМЖ, культуры из любых подозрительных очагов инфекции.

4) Определение Г-6-ФД в соответствующих этнических группах.

5) Исследование мочи на редуцирующие вещества (с целью выявления галактоземии).

Уровень неконъюгированного билирубина, требующий лечения, колеблется в зависимости от массы и гестационного возраста ребенка, а также наличия других факторов, таких как бактериальный сепсис, гипоальбуминемия, лекарственная терапия, недавно перенесенная тяжелая асфиксия (все они являются показанием к раннему началу лечения желтухи).

Ниже приведены рекомендации только для заменного переливания крови:

масса при рождении	<1250 г	200 мкмоль/л
	1250—1500 г	250 мкмоль/л
	1500—2000 г	270 мкмоль/л
	2000—2500 г	320 мкмоль/л
	>2500 г	340 мкмоль/л

Обеспечение достаточного потребления жидкости, калорий и фототерапию следует начинать до достижения этих уровней. Должна быть устранена и причина, лежащая в основе гипербилирубинемии.

Спинномозговая жидкость

Новорожденным часто назначают исследование спинномозговой жидкости. Основными показаниями к проведению поясничной пункции являются подозрение на инфекцию (она проводится в рамках общего «септического контроля»), исследование при-

роды судорожных припадков и подозрение на менингит или внутрисерепное кровоизлияние.

Проводятся следующие биохимические исследования:

1) **Уровень белка.** У доношенных детей нормальным является уровень до 1000 мг/л, а у недоношенных — 1500—2000 мг/л. Более высокое содержание наблюдается при менингите или энцефалите, особенно бактериального происхождения, или при обширном повреждении мозговой ткани.

2) **Содержание глюкозы.** В норме оно колеблется в пределах 1,5—4 ммоль/л. Уровень глюкозы в СМЖ связан с таковым в крови, составляя примерно 50—60% от величины последнего. Поэтому одновременно с спинномозговой жидкостью следует брать кровь для определения содержания глюкозы. Снижение содержания глюкозы наблюдается при гипогликемии, менингите новорожденного и после внутрисерепного кровоизлияния, например, субарахноидального или внутрисерепного.

3) **Уровень лактата в СМЖ** также служит вспомогательным тестом в диагностике бактериального менингита, при котором он повышен (>3 ммоль/л). Утверждают, что этот тест имеет ценность для диагностики частично излеченного бактериального менингита, но, как отмечают другие авторы, вряд ли он может многое добавить к тем сведениям, которые дают определение содержания клеток в СМЖ, а его прогностическая ценность невелика.

Наряду с указанными биохимическими исследованиями СМЖ должна также подвергаться соответствующим микробиологическим исследованиям, т. е. определению общего и дифференциального числа клеток, окраске по Граму и культивированию.

Другие тесты

К другим биохимическим анализам, реже назначаемым новорожденным, относятся определение уровня микроэлементов (например, цинка и меди), определение содержания гормонов (инсулина, функции щитовидной железы, функции надпочечников), уровня ферментов (креатинкиназы, α_1 -антитрипсина) и хроматография мочи на выявление врожденных метаболических нарушений. Иногда бывают показаны еще две группы анализов — определение уровня белков в плазме крови и тесты функции печени.

1) **Белки и альбумин плазмы.** Общее содержание белка колеблется от 400 до 800 г/л, причем уровень альбумина в норме составляет 300—550 г/л. Показанием для проведения этих исследований является общая оценка функции печени (частью которой они являются), водянка плода, гипербилирубинемия у недоношенных детей. При подозрении на врожденную инфекцию определяют уровень иммуноглобулинов.

2) **Тесты функции печени.** Кроме определения уровня белка плазмы и билирубина сыворотки крови, тесты функции печени обычно включают определение аланинаминотрансферазы сыворотки (1—25 ЕД/л), аспартатаминотрансферазы (16—75 ЕД/л) и щелочной фосфатазы (100—800 ЕД/л). Эти исследования показаны при наличии конъюгированной гипербилирубинемии или других состояний, позволяющих подозревать дисфункцию печени, например, гепатомегалии, врожденной вирусной инфекции, некоторых врожденных ошибок метаболизма (галактоземии), а также во время парентеральной терапии питательными растворами, содержащими аминокислотные препараты.

Содержание аммиака в сыворотке крови в норме колеблется от 60 до 120 мкмоль/л; его определение показано во время парентерального питания растворами, содержащими в качестве источника белков казеингидролизаты, а также при подозрении на гипераммонемию (нарушения цикла мочевины), представляющие собой врожденные ошибки метаболизма. К этой группе состояний относится тяжелая гипераммонемия.

Список литературы

- Adams A. P., Hahn C. E. W.* Principles and practice of blood-gas analysis. Churchill Livingstone, 1982.
- Avery G. B. (Ed.)* Neonatology, 2nd ed. Lippincott., 1981.
- Bell E. F., Ohek W.* Fluid and electrolyte balance in very low birthweight infants. — Clin. Perinatol., 1979, 6, 139—150.
- Doyle L. W., Sinclair J. C.* Insoluble water losses in newborn infants. — Clin. Perinatol., 1982, 9, 453—482.
- Klaus M. H., Fanaroff A. A.* Care of the high-risk neonate, 2nd ed. W. B. Saunders, Philadelphia, 1979.
- Nash M. A.* The management of fluid and electrolytic disorders in the neonate. — Clin. Perinatol., 1981, 8, 251—262.
- Odell G. B.* Neonatal hyperbilirubinaemia. Grune and Stratton, New York, 1980.
- Roy R. N. D., Sinclair J. C.* Hydration of the low birth weight infants. — Clin. Perinat., 1975, 2, 393—417.

Гемолитическая болезнь новорожденного

ДЖ. У. БАРРИ (I. U. BARRIE)

Природа заболевания

Попадание в кровь матери несовместимых с ней эритроцитарных антигенов (либо прямым путем при переливании крови, либо косвенным — от плода во время беременности) может стимулировать образование в ее организме специфических эритроцитарных антител. Если эти антитела по своей природе относятся к классу γ G-иммуноглобулинов, они способны проникать через плацентарный барьер к плоду; если в эритроцитах плода окажутся соответствующие антигены, то возникает потенциальная возможность развития гемолитической болезни новорожденного (ГБН). Этот термин предпочтительнее ранее применявшегося термина «эритробластоз плода», поскольку избыток ядросодержащих красных кровяных телец наблюдается не только при этой болезни и не является ее главным диагностическим признаком. Последний заключается в ускоренном разрушении эритроцитов плода в результате образования на поверхности клеток слоя из специфических антител.

Некоторые другие несовместимые аллотипические антигены, имеющиеся в крови плода и способные стимулировать образование антител класса IgG в организме матери, например, лейкоцитарные антигены человека или антигены белков плазмы, не вызывают ГБН; антитела проходят через плацентарный барьер, но благодаря наличию соответствующих антигенов в плаценте образуют иммунные комплексы в ворсинах хориона; эти комплексы затем осаждаются комплементом или связываются рецепторами Fc, имеющимися в избытке на клетках Кашенко — Хофбауэра в ворсинах в любые сроки беременности, и, таким образом, не попадают в кровообращение плода. Такие эритроцитарные антигены, как антигены системы резус, в плаценте не содержатся, что позволяет антителам резус свободно переходить в организм плода и разрушать резус-положительные эритроциты.

Патологические изменения, связанные с разрушением и регенерацией эритроцитов, включают в себя увеличение печени и селезенки, экстрамедуллярный гематопоз и отложение гемосидерина, что приводит к развитию разных степеней желтухи,

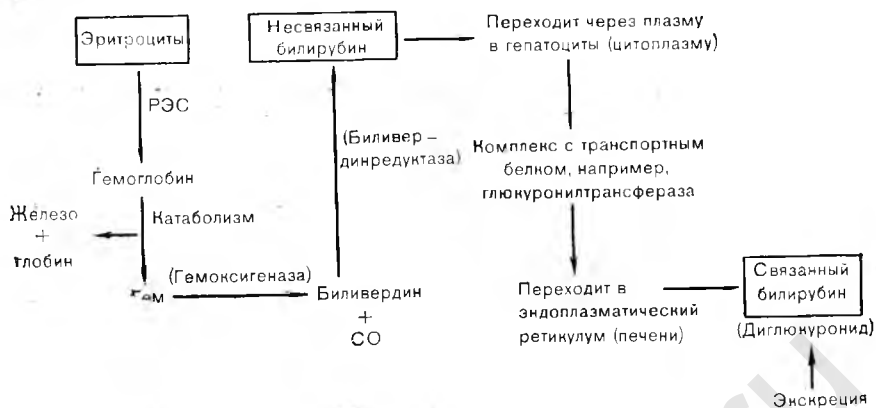


Рис. 40. Катаболизм гемоглобина и продуцирование билирубина.

анемии и отека. Образование и экскреция билирубина после выведения покрытых антителами эритроцитов из кровотока ретикулоэндотелиальной системой (РЭС) представлены на рис. 40. Билирубин также удаляется из кровообращения, образуя комплекс с альбумином сыворотки крови.

В процессе внутриутробной жизни плода билирубин циркулирующей крови в неконъюгированной форме переходит через плаценту в организм матери, поэтому в момент рождения у ребенка редко отмечается желтуха. Однако новорожденный не способен в достаточной степени выделять избыточный билирубин, и при среднетяжелых и тяжелых случаях заболевания желтуха развивается в течение первых суток жизни. Одним из факторов, вызывающих избыток неконъюгированного билирубина в крови, считают временный дефицит транспортного белка вследствие незрелости печени при рождении. Физиологическая желтуха обычно появляется позже первых суток и исчезает к 14-му дню жизни. Подозрение на гемолитический процесс возникает, если в течение первых суток жизни уровень билирубина повышается более чем до 50 мг/л; с другой стороны, отсутствие желтухи в этот период времени еще не исключает ГБН.

Тяжесть заболевания в клинически значимых случаях колеблется от легкой формы с невыраженными спленомегалией, анемией и гипербилирубинемией до внутриутробной смерти плода еще в 20 нед беременности. При тяжелой форме ГБН, развивающейся в настоящее время главным образом у нелеченых детей, наблюдаются ядерная желтуха и отложение неконъюгированного билирубина в мозге — особенно в ганглиях и в *medulla oblongata* — с последующей атрофией этих областей. Если в ранние сроки беременности плод находился под воздействием высокого уровня материнских антител, тяжелые случаи болезни могут принять форму водянки плода, отека и

анемии при незначительных признаках желтухи. Ни конъюгированный билирубин, его так называемый «прямо реагирующий» (прямой) тип, ни билирубин, связанный с альбумином, не проникают в стенки мозга. Термины «прямо» и «непрямо реагирующий билирубин» были введены в 1913 г. Ван-ден-Бергом для различения двух имеющихся в сыворотке форм на основании их реакции с диазотизированной сульфаниловой кислотой. Установлено, что «непрямой», или неконъюгированный билирубин растворим в жирах, нерастворим в воде и вызывает повреждение мозга.

Не все случаи выявления связывания материнских антител с клетками плода непременно закончатся развитием ГБН как нозологической формы; нередко болезнь остается на субклиническом уровне, не требующем лечения, если разрушение эритроцитов незначительно.

Частота заболевания в зависимости от этнической распространенности групповых антигенов

В целом частоту ГБН в рамках данной популяции определяет распространение групп крови по этническим группам. Частота по антигенам пяти основных эритроцитарных систем представлена в табл. 59; в нее вошло большинство этнических групп, по которым имеются данные, учитывая рост межконтинентальной миграции населения. В нашем госпитале, например, места рождения беременных пациенток разбросаны по 90 странам — от Мексики до Маврикия, от Норвегии до Науру. Терминология, употребляемая в настоящее время по основным системам групп крови, представлена в Приложении 1.

Кавказоидную расу¹ характеризуют три черты: а) высокая частота генных комплексов *cde*, б) наличие генов *S* и *M* на одной и той же хромосоме, в) высокая частота гена подтипа *A₂*. Такое сочетание не встречается в тех же пропорциях ни в одной другой этнической группе. В Европе распределение групп крови по системе АВ0 отражает передвижение населения за последнее тысячелетие с востока на запад. Однако в настоящее время учеными уже признан тот факт, что в Европе две популяции, долгое время жившие изолированно, значительно отличаются от общей для кавказоидной расы модели. В областях расселения басков во Франции и Испании группа В отсутствует и у 30% басков кровь резус (*d*)-отрицательна (это самый высокий процент в мире), чему соответствует высокая вероятность развития ГБН в связи с (*D*)-несовместимостью. Выдвинуто предположение, что в последние несколько тысяче-

¹ К кавказоидной расе относятся народы Средиземноморья, Северной и Центральной Европы, арменоидная и альпийская группы (прим. редактора).

Таблица 57. Распределение эритроцитарных антигенов основных систем групп крови по этническим группам

Расовая группа	Регион	Популяция	ABO				MNS								Резус				Келл		Даффи						
			Фенотипы				Фенотипы				Комплексы генов				Фенотипы		Комплексы генов		Фенотипы		Фенотипы						
			0	A	B	AB	MM	MN	NN	Ss	ss	MS	Ms	NS	Ns	DD	Dd	dd	CDe	cDE	cDe	cde	KK	kk	Fy ^a +b+	Fy ^a -b+	
Кавказонд- ная	Европа Северная Цент- ральная Средиземно- море Басконская об- ласть	белые	4	4	1	*	3	5	2	6	4	2	3	*	4	8	2	4	1	*	4	1	9	7	3		
			4	4	2	*	5	4	1	6	4	2	3	1	3	9	1	6	1	*	2	1	9	7	3		
			6	3	*	1	3	5	2	6	4	2	3	*	4	6	3	4	*	*	5	—	—	6	4		
			3	7	*	*	1	5	4	5	5	3	3	*	4	9	1	5	2	1	2	1	9	8	2		
Негроид- ная Прочие	Япония	айну	3	4	3	1	1	5	4	5	5	3	3	*	4	8	2	5	2	*	2	1	9	10	*	*	
			6	1	2	*	2	5	2	1	9	1	4	1	4	9	*	1	1	5	2	*	9	1	9	9	1
	Африка	негры	6	1	2	*	2	5	2	1	9	1	4	1	4	9	*	1	1	6	2	*	9	1	9	9	1
			6	2	2	*	3	5	2	1	9	1	5	1	4	9	*	1	*	6	2	*	9	1	9	9	1
	Ю Африка	банту	5	3	1	*	3	5	2	1	9	1	5	*	4	10	*	1	*	9	*	1	9	1	9	9	1
			5	4	*	*	6	3	*	2	8	2	6	*	2	10	*	6	3	1	*	*	10	10	*	*	
	Америка	эскимосы	8	2	*	*	6	3	*	3	7	3	4	1	2	9	*	5	3	*	*	*	10	9	*	*	
			2	2	4	2	4	4	1	4	6	3	3	1	3	9	*	6	1	*	2	1	9	9	1	1	
	Азия	индийцы	4	3	3	*	3	5	2	*	9	*	6	*	4	10	*	8	2	*	*	*	10	9	1	1	
			4	3	3	*	3	5	2	*	9	*	6	*	4	10	*	8	2	*	*	*	10	9	1	1	
Австралия	японцы	японцы	3	4	2	1	3	5	2	3	7	*	4	2	3	10	*	6	3	*	*	10	9	*	*		
			4	6	*	*	*	3	7	*	10	*	3	*	7	10	*	6	2	1	*	*	10	10	*	*	
	австр. аборигены	4	6	*	*	2	5	3	1	9	1	1	1	7	10	*	5	5	*	*	*	10	8	2	2		
		4	6	*	*	2	5	3	1	9	1	1	1	7	10	*	5	5	*	*	*	10	8	2	2		
полинезий- цы	полинезий- цы	4	4	1	1	*	3	6	*	10	*	3	*	5	10	*	9	*	*	*	*	10	10	*	*		
		4	4	1	1	*	3	6	*	10	*	3	*	5	10	*	9	*	*	*	*	10	10	*	*		

* — уровень ниже 6%; — частота неизвестна.

В некоторых цифрах частота выражена в округленных числах, деленных на 10, например, значения от 56 до 65% даются как 6.

летий происходило смешение азиатских или африканских этнических групп, которые, как известно, почти поголовно имеют резус-положительную (D) кровь, с предками современных басков, что дало в результате единое соотношение генов $D:d = 60:40$, наблюдаемое в настоящее время у большинства лиц кавказоидной расы. Преобладание у басков d-генов объясняют длительным отбором в результате ГБН при родственных браках (инбридинге). Жители Лапландии составляют вторую отдельную группу, в которой редко встречаются гены B, но гены A_1 и A_2 имеют очень высокую частоту.

Как видно из таблицы 59, негры сохранили удивительную однородность независимо от места расселения. Для них типично преобладание группы 0, в то время как гены A, S, d, Келл и Даффи отсутствуют или встречаются редко, и, как и все африканцы, негры имеют очень высокую частоту резусных хромосом cDe, редких для кавказоидной расы.

Жителей Восточной Азии, а также цветное население Австралии и Америки объединяет одна общая черта — низкая частота или отсутствие генов d, A_2 и — во многих случаях — S. В Азии отмечается высокая частота гена B. Этнические группы Тихоокеанского бассейна характеризуют высокая частота N у полинезийцев, меланезийцев и австралийских аборигенов, высокие цифры частоты резусных хромосом cDe у меланезийцев и высокий уровень хромосомы cDe, типичный для полинезийцев.

Представители африканских этнических групп имеют подобно кавказоидной расе ген A_2 и хромосому cDe, но хромосома MS у них встречается редко, а отличает их высокая частота хромосом cDe; это дало сторонникам гипотезы об Африке как первом континенте расселения человека основание предположить, что cDe, возможно, представляет собой наиболее примитивную комбинацию в системе резус. В то время как среди белого населения можно на основании частоты встречаемости антигенов, особенно по системам ABO и резус и в меньшей степени по системам MNS, Келл и Даффи, предполагать значительную частоту ГБН, для африканской группы справедливым представляется обратное. Поскольку большинство ее представителей имеют кровь группы 0, положительную по системе резус и отрицательную по MNS, Келл и Даффи, то ГБН должна у них встречаться редко, что находится в соответствии с тем фактом, что в некоторых малярийных районах у исконно африканского населения почти отсутствуют как антиген Даффи^a, так и антиген Даффи^b, по-видимому, в результате отбора по признаку резистентности поверхности эритроцита, не содержащей антигена Даффи, к нападению малярийных паразитов. Если бы ГБН не была редкой для всех групп крови в целом, такой отбор был бы маловероятным.

Таким образом, в различных этнических группах существует потенциальная возможность развития ГБН, связанной с опре-

деленными антигенами. Хотя общие цифры частоты ГБН будут выше всего при несовместимости по системе АВ0, давая легкий и средний клинический эффект у ребенка. В наиболее тяжелой форме у представителей кавказоидной расы эта болезнь весьма часто развивается в результате несовместимости по резус-фактору (D). Однако, как будет показано ниже, именно в этой ситуации удалось достичь заметного снижения частоты заболеваний с помощью введения анти-D-иммуноглобулина класса IgG с целью предотвращения резус-изоиммунизации матери в тех местах, где этот препарат доступен. Ни при каком другом эритроцитарном антигене, вызывающим ГБН, еще не удается осуществлять подобную профилактику на уровне практического здравоохранения.

Ведение больных

Для ускорения разрушения билирубина в крови применяется фототерапия — воздействие на пораженных болезнью детей определенным источником света. При легкой и среднетяжелой форме болезни лечение может ограничиться этим методом. В более тяжелых случаях фототерапию сочетают с заменным переливанием крови, применяя кровь отрицательную по вызывающему ГБН антигену с целью уменьшения необходимого числа трансфузий. Этот метод трансфузии позволяет удалить билирубин и антитела и устранить анемию. Показанием к заменному переливанию может служить уровень билирубина, равный 10—20 мг/дл, в зависимости от времени начала желтухи и массы ребенка при рождении. Факторы, влияющие на тяжесть ГБН, в том числе уровень специфических антител в организме матери, продолжительность внутриутробного воздействия на плод повышенных титров антител и относительная сила действия конкретных антител, будут рассмотрены ниже по отдельным системам групп крови.

В антенатальном периоде возможны два вида лечения: внутриутробная трансфузия крови, отрицательной по данному антигену, и плазмаферез. Оба метода представляют значительный риск для матери и ребенка, а их ценность еще не определена. Эти методы применяются преимущественно у беременных с внутриутробной гибелью плода в анамнезе в результате тяжелой ГБН с целью сохранения антител во время беременности на низком уровне и повышения вероятности выживания плода. Однако эти процедуры часто связаны с высокой заболеваемостью и высокой частотой (50%) внутриутробной гибели плода в результате сепсиса, травматизацией плода при пункции, болезни отторжения трансплантата или (даже при внутриутробной трансфузии) образования антител к новым антигенам, кроме уже имеющихся и вызвавших ГБН. Так, известные случаи, когда вновь образовавшиеся антитела анти-Кidd (Jk^a) осложнили и без того тяжелое состояние ребенка в связи с

высоким уровнем анти-D. При использовании плазмафереза, чтобы добиться длительного снижения уровня антител в крови, метод следует повторять несколько раз в течение беременности. Плазмаферез является дорогостоящим вмешательством, подвергающим беременную стрессу и, возможно, нарушающим равновесие компонентов плазмы крови.

При средней тяжести и при тяжелом поражении плода, дожившего тем не менее до III триместра беременности, во избежание мертворождения применяют досрочное родозовбуждение. Наиболее подходящее время для него определяют по содержанию билирубина и белка в амниотической жидкости, полученной в 32—34 нед беременности, наряду с учетом титров антител у матери, генотипа мужа и акушерского анамнеза. Родозовбуждение в сочетании с усовершенствованием оценки степени зрелости плода и неонатальной терапии, включающей заменное переливание крови и фототерапию, способствовало значительному снижению частоты детской смертности в результате ГБН.

Система Льюис, АВН

Антигены

Групповые антигены А и В встречаются как составная часть мембраны эритроцита, а также в растворимом виде в плазме крови и других жидких средах организма. Антигены системы Льюиса имеются только в продуктах наружной секреции, но могут адсорбироваться на поверхность эритроцитов или лейкоцитов, которые затем типизируются с целью определения антигенного статуса по фактору Льюиса.

В жидкостях и тканях организма различные классы гликоконъюгатов (сложных углеводных цепей, связанных преимущественно с белковыми или в некоторых случаях с липидными носителями) имеются специфические терминальные молекулы сахара, определяющие активность АВН. Специфические гены из 4 полиморфных систем — АВ0, Н, Секретор и Льюис (АВ0, Hh, Sese, Lele) — продуцируют гликозилтрансферазы (табл. 60), которые добавляют эти сахара к олигосахаридной цепи-предшественнику.

Существует два типа цепи-предшественника, обозначаемых I и II; их единственное различие заключается в связях терминального сахара, одинакового для обеих цепей: для I типа это 1, 3, для II — 1, 4. Продуцирование антигенов АВН или Льюис I типа, определяемых только во внешнем секрете, зависит от системы Секретор и системы Льюис; напротив, продукция антигенов АВН II типа, находящихся на эритроцитах и в сосудистом эндотелии, зависит от системы АВ0 и Н (табл. 61 а, б).

Распределение групп крови А, В, АВ и 0 среди населения

Т а б л и ц а 60. Генные продукты в системе АВ0, Н, Секретор, Льюис

Ген	Трансфераза
Льюис	α -4-L-фукозил
Секретор	α -2-L-фукозил
Н	α -2-L-фукозил
А	α -3-N-ацетил-D-галактозаминил
В	α -3-D-галактозил

земного шара показано в табл. 59. Лица с кровью группы А определяются более конкретно по групповому подтипу — среди лиц кавказоидной расы наиболее распространены подтипы A_1 и A_2 , к более слабым антигенам относятся A_3 , A_x , $A_{\text{п}}$, A_{e1} и A_{end} . Лица с кровью группы В делятся на подтипы аналогичным образом.

По сравнению со взрослыми у новорожденных намного снижено количество площадок антигенов А и В на эритроцитах, поскольку они образуются на более поздних стадиях внутриутробного развития, чем большинство других групповых антигенов. У взрослых насчитывается приблизительно 8×10^5 площадок A_1 , столько же площадок В и 2×10^5 площадок A_2 на одну клетку, в то время как у грудных детей эти цифры по меньшей мере в 2 раза ниже.

Во время беременности антигены Льюис часто ослаблены вследствие снижения уровня Льюис-трансферазы в сыворотке крови, возможно, в связи с гормональной активностью. Поэтому в организме матери, по-видимому, легче образуются антитела анти-Льюис, относящиеся по своей природе к иммуноглобулинам класса М и неспособные проникать через плацентарный барьер. Плод же продуцирует ничтожные количества антигенов Льюис. По этим двум причинам антитела Льюис в качестве причины ГБН практически исключаются. В одном описанном недавно случае, правда, исключительно высокий титр анти-Льюис^b класса IgG все-таки вызвал легкую форму ГБН, но такое встречается крайне редко (см. табл. 67).

Антитела

В системе АВ0 антитела в основном представляют собой природные аллоагглютинины; некоторые из них возникают в результате перекрестного реагирования с аналогичными антигенами других форм жизни, включая бактериальные антигены, — это обычно IgM-агглютинины холодого реагирования. Большинство детей в первые несколько месяцев жизни продуцируют γ M-глобулиновые анти-А и (или) анти-В. У взрослых последние или неограниченное время остаются в виде IgM, или продуци-

Таблица 61а. Синтез присутствующих в секретах антигенов АВН I типа и Льюис

Унаследованные гены	Название	Основной образованный антиген Полисахаридная цепь ¹
Предшественник Le	Le ^c Предшественник Le ^a	R-N ³ -1G R-N ³ -1G 1 ₁ ⁴
Se ⁽²⁾	Le ^d (HI типа)	F R-N ³ -1 ₂ G 1 ₁ F ₁
Le, Se	Le ^b	R-N ³ -G 4 2 1 ₁ 1 ₁ F F
Se ⁽³⁾ , A, ± Le	A	R-N ³ -1G ³ -1NG 2 1 ₁ F
Se, B ± Le	B	R-N ³ -1G ³ -1G 1 ₁ ² F

Таблица 61б. Синтез присутствующих на эритроцитах антигенов АВН II типа

Гены	Полисахаридная цепь ¹	Антигены
Предшественник H ²	R-N ⁴ -1G R-N ¹ -1G 2 1 ₁ F	H II типа
H, A	R-N ⁴ -1G ³ -1NG 2 1 ₁ F	A(+H)
H, B	R-N ⁴ -1G ³ -1G 2 1 ₁ F	B(+H)

Примечания к таблицам 61а и б:

¹ N-N-ацетил-D-глюкозамин.

G-D-галактоза.

F-L-фукоза.

NG-N ацетил-D-галактозамин.

² α (1,2) фукоза с добавлением Se- или H-трансферазы дает H-сегментности, необходимую для каталитического действия A- и B-трансфераз.

³ При наследовании генов Секретор+A или B антигены A или B будут секретироваться в слюне и других жидких средах организма.

руется смесь IgM, IgG и IgA. Природный тип γM-глобулиновый анти-A не вызывает лизиса эритроцитов группы A; γM- или G-глобулиновый анти-A иммунного типа неизменно вызывает лизис этих клеток. Иммунные γG-глобулиновые анти-A или

Таблица 62. Частота заболеваемости и серологической выявляемости ГБН, вызванной несовместимостью по системе АВО

Частота АВО-конфликта ¹			Количество детей, у которых элюирование выявляет связанные с клеткой антитела (ПАР ²) (%)		
мать	ребенок	частота	антитела	ПАР-отрицат.	ПАР-положит.
0	А	55	анти-А анти-В	45	40
0	В	15		40	15
В	В	15	анти-А анти-В	<1 3	<1 <1
В	АВ	30			
А	В				
А	АВ	15			

¹ Частота у лиц кавказоидной расы.

² Прямая антиглобулиновая реакция.

Примечание. В большинстве случаев слабая агглютинация при реакции элюирования коррелировала с отрицательной ПАР, выраженно реагирующие элюаты — с положительной ПАР.

анти-В могут образоваться во время любой беременности с несовместимостью по системе АВО, в том числе и при первой, в отличие от образования антител в других групповых системах, в которых для продукции определяемого уровня антител обычно требуется стимул второй конфликтной беременности.

ГБН развивается преимущественно (и в самой тяжелой своей форме) при наличии у матери группы крови 0, у плода — А, реже — В. Такая ситуация характерна для кавказоидной расы, у негров болезнь чаще вызывает антитела анти-В. Как следует из табл. 62, при наличии у матери группы крови А или В и несовместимости с плодом по системе АВО клинически ГБН отмечается редко. Серологически и клинически болезнь отличается от ее форм, вызванных другими групповыми антителами: желтуха при ней часто появляется только через сутки, прямая антиглобулиновая реакция (ПАР) бывает отрицательной даже при элюировании антител из клеток ребенка. Кроме того, между уровнем антител в организме беременной и их клиническим проявлением у ребенка нет особой связи. По этой причине пробы производятся не в антенатальном периоде, как это практикуется с большинством эритроцитарных антител, связанных с ГБН, а после рождения ребенка. Опыт нашего госпиталя показывает, что если и ПАР, и реакция элюирования пуповинной крови положительны, ребенку обычно требуется лечение в той или иной форме — либо фототерапия, либо трансфузия. И наоборот, если обе пробы отрицательны, то при отсутствии других причин желтухи лечение не требуется. Во многих случаях реакция элюирования указывает на наличие на клетках крови пуповины антител анти-А или анти-В, в то время как ПАР отрицательна (см. табл. 62), что свидетельствует о потенциальной возможности клинического развития ГБН, так что в течение ближайших дней ребенок

нуждается во внимательном наблюдении с целью выявления признаков желтухи. В этих случаях уровень билирубина часто не настолько высок, чтобы оправдать переливание крови. С другой стороны, положительный результат ПАР в сочетании с отсутствием элюирования анти-А или анти-В из клеток ребенка может указывать на наличие антител другой групповой системы.

Хотя некоторым больным детям при несовместимости по системе АВ0 требуется несколько заменных переливаний крови, вскрытие плодного пузыря или досрочное родовозбуждение не показаны ни при каких условиях; ГБН никогда не будет настолько тяжелой, чтобы вызвать внутриутробную смерть или водянку плода. При условии надлежащей терапии при рождении ни один новорожденный не должен умирать от ГБН в результате АВ0-несовместимости.

Система резус

Антигены

В настоящем разделе будет использоваться классификация Fisher — Race (см. табл. 70). Из пяти наиболее распространенных антигенов резус — D, C, E, c и e — самым сильным является D. Именно его и определяют при исследовании на резус-фактор, так что общий термин «резус-положительный» означает лишь наличие антигена D на поверхности эритроцитов. В тех случаях, когда отсутствует антиген C, всегда имеется соответствующий ему аллельный антиген c; то же относится и к E и e, однако при отсутствии D, хотя наличие аллельного антигена d и предполагается, определить последний до сих пор не удалось. Таким образом, у лица с эритроцитами типа, например, сdE будут определяться только антигены c и E. Частота распространения этих пяти антигенов среди представителей кавказоидной расы приведена в табл. 63.

К более редким антигенам резус относятся C^w, подтип C, и такие сложные антигены, как Ce, сE, се(f) и CE, продуцируемые генными комплексами CDe, Cde; cDE, cdE; cDe, cde; CDE,

Таблица 63. Частота распространенных антигенов резус у лиц кавказоидной расы

Антиген	Частота (%)
D	85
C	70
E	30
c	80
e	98

CdE соответственно. Ослабленная форма антигена D, получившая название D^u, дает не все, а лишь некоторые из реакций с сывороткой анти-D, свойственных для нормального антигена D; в литературе уже несколько раз сообщалось о наличии анти-D в сыворотке крови лиц с клеточным типом D^u. Для целей трансфузии и ведения беременности рекомендуется считать таких лиц резус-отрицательными.

В системе резус кроссинговер встречается редко; например, если унаследованные от каждого из родителей генные комплексы представляют собой CDe и cDE соответственно, генотип ребенка будет CDe/cDE, и ребенок в свою очередь передаст по наследству только CDe или cDE, а не Cde или CDE. Частота наиболее распространенных фенотипов представлена в табл. 59.

В случае резус-иммунизации у матери важно определить генотип отца для выяснения шансов резус-отрицательной крови у ребенка, который в этом случае будет здоров; это исследование затрудняет отсутствие сыворотки для реакции с анти-d. Поэтому после того, как с помощью реакций с анти-D, -C, -E, -c и -e установлен фенотип, наибольшую вероятность относительно DD или Dd определяют предположительно на основании известной частоты определенных генотипов в больших популяциях. Такие исследования проведены на представителях кавказской этнической группы, у которых фенотипу cCDee, например, с наибольшей вероятностью соответствует генотип CDe/cde, а фенотипу CCDee — генотип CDe/CDe.

Различия в генотипе могут повлиять на количество продуцируемого D, даже снизить его содержание до неопределяемого уровня, как в случае клеток Cde/cDe. Подсчитано, что число площадок антигена D на поверхности эритроцита находится в пределах 10×10^3 — 35×10^3 на клетку в зависимости от генотипа, причем выше всего его продуцирование у лиц с типом cDE/cDE. Число площадок антигена s превышает эти цифры примерно в три раза.

Антитела

Реакция на стимуляцию

Антитела резус иммунного типа образуются в ответ на введение соответствующего антигена резус при трансфузии или беременности (табл. 64), но выраженность реагирования колеблется в широких пределах.

Предпринимавшиеся в течение многих лет попытки иммунизировать резус-отрицательных женщин-добровольцев резус-положительной кровью показали, что, несмотря на многократные инъекции, анти-D антитела не образуются примерно у трети женщин, принадлежащих к так называемому «нереагирующему» типу. У лиц, у которых антитела резус образуются после однократной инъекции, обычно удается достичь высоких титров;

Таблица 64. Антитела системы резус

	Иммунные	Природные	Аутоантитела с резус-специфичностью
Природа	IgM, быстро превращающийся в IgG. Низкий уровень IgM может сохраниться	Обычно IgM Возможно, IgG	Обычно IgM Часто связаны с аутоиммунной гемолитической анемией «теплого» типа — возможна стимуляция лекарствами, например, альдометом
Стимуляция	1. Переливание несоместимой крови 2. Беременность — обычно для вызывания реакции требуется более одной резус-конфликтной беременности	Без очевидных стимулов; редко анти-D или C, чаще анти-E во время беременности	типа — возможна стимуляция лекарствами, например, альдометом
Персистенция	До бесконечности — уровень антител сохраняется или медленно снижается при отсутствии дальнейшей стимуляции, но при повторной стимуляции часто вновь повышается	Разные сроки	Разные сроки
Принятые методы выявления и титрования	Непрямая антиглобулиновая реакция (НАР) Обработка клеток ферментами — обычно папаином Солевая среда (37 °C). IgM помогает выявить недавнее кровотечение от плода к матери	В основном солевая среда (37 °C или 20 °C) или обработка ферментами	Как иммунные антитела. Эритроциты пациентки могут дать положительную прямую антиглобулиновую реакцию

у лиц, у которых реакция наступает только после нескольких инъекций, антитела остаются на низком уровне. Кроме того, лица, с самого начала реагирующие на высокую дозу, позже часто не реагируют на малую дозу, и наоборот. Аналогичная ситуация наблюдается и у беременных: некоторые резус-отрицательные матери рожают по несколько резус-положительных детей, не образуя при этом антител анти-D, другие иммунизируются к концу первой или второй беременности. Женщины «нереагирующего» типа иногда не образуют анти-D антител, даже если во время беременности имели место очевидные кровотечения от плода.

Образовавшись, анти-D антитела имеют тенденцию сохраняться и умножаться при последующих резус-положительных беременностях (табл. 65). Однако каждая женщина имеет свой особый уровень, на котором со временем стабилизируется титр антител. Если этот уровень умеренный, например, титр 1:256 по данным непрямой антиглобулиновой реакции (НАР), даже

Таблица 65. Случай резус D-изоиммунизации в большой семье до применения профилактики анти-D¹

Месяц года	Беременность по счету	Ребенок			Наступление родовой деятельности	Материнские антитела анти-D				Исход беременности
		ABO	Резус	ПАР		Срок беременности (в нед.)		Титр антител (НАР)		
						1-е посещение	Роды			
XII, 1950 ⁵	1	—	—	—	—	—	—	—	—	По сообщению «нормальный» роды принимались в др. б-це
III, 1953 ⁵	2	—	—	—	—	—	—	—	(6)	
VII, 1954	3	AB	+	+ ⁽²⁾	Сам. ⁽³⁾	23	40	64	64	1 ЗП ⁽⁹⁾ . Тяжелая желтуха, ребенок живой, но глухой 1 ЗП.
V, 1957	4	B	+	+	Выз. ⁽⁴⁾	24	37	16	16	Живой, здоровый
VIII, 1959	5	AB	+	+	Выз. ⁽⁷⁾	19	35	128	128	2 ЗП. Живой, здоровый
XII, 1960	6	AB	+	+	Сам.	10	26	128	128	Преждевременные роды и кровотечение. Умер через 5 ч
III, 1962	7	—	—	— ⁽⁵⁾	Сам.	12	(12)	128	(128)	Выкидыш
III, 1963	8	O	+	+ ⁽²⁾	Выз. ⁽⁷⁾	20	37	64	256	2 ЗП. Живой, здоровый
III, 1965	9	AB	+	+ ⁽²⁾	Сам.	28	38	256	1000	2 ЗП. Умер. Ядерная желтуха
XI, 1966	10	O	+	+ ⁽²⁾	Сам.	21	31	1000	1000 ⁽⁸⁾	1 ЗП. Умер от недоношенности
1967	11	—	—	— ⁽⁵⁾	Сам.	—	—	—	— ⁽⁵⁾	Выкидыш
VIII, 1970	12	B	+	+ ⁽²⁾	Выз.	16	34	2000	8000	1 ЗП. Умер через 15 ч, легочное кровотечение

Примечания:

¹ Мать: группа крови А, резус-отрицательная (cde/cde). Отец: группа В, резус-положительная (CсDЕе, возможный генотип CDe/cDe);

² Авидная реакция;

³ Сам. — самопроизвольное;

⁴ Выз. — досрочное вызывание родовой деятельности с целью снижения эффекта ГЭН на ребенка;

⁵ Данных не имеется;

⁶ Антитела резус, вероятно, образовались в конце 1-й или в течение 2-й беременности, учитывая высокий титр анти-D в начале 3-й беременности;

⁷ Резус-подтип cDE. В других случаях подтип неизвестен;

⁸ Установлено, что антитела состояли из анти-C+анти-D+анти-E;

⁹ ЗП — заменное переливание крови.

Таблица 66. Клинические аспекты ГБН в результате резус-конфликта

Серологические корреляты клинических проявлений	<ol style="list-style-type: none"> 1. Эритроциты ребенка содержат антиген, соответствующий материнским антителам 2. Положительная прямая антиглобулиновая реакция на эритроцитах ребенка — обычно определяется, когда титр материнских антител достигает 1/8—1/16 (НАР)
Наступление симптомов	Гипербилирубинемия в первые 24—48 ч жизни или признаки водянки плода при рождении
Факторы, влияющие на тяжесть болезни:	Хорошее развитие антигенов резус на ранних этапах жизни плода с потенциалом максимального разрушения клеток
Образование антигенных площадок	Недоношенность обеспечивает меньший объем разрушения клеток вследствие более низкого уровня материнских антител анти-D > анти-c или E > анти-C или e
Зрелость при рождении	При отсутствии или низком титре анти-D в материнской сыворотке АВО-конфликт между матерью и плодом может защитить ребенка от действия анти-D
Относительная сила антител	В целом степень эффекта определяется сочетанием уровня антител у матери и avidности агглютинации
Конкуренция антител	При следующих резус-конфликтных беременностях общая тенденция к увеличению титра материнских антител и, следовательно, ГБН, но индивидуальные колебания в выраженности иммунного ответа и вероятности кровотечения от плода к матери во время беременности весьма широки
Уровень антител у матери	
Течение последующих беременностей	

при исходном подъеме до 1:2000, во время последующей беременности он возвращается к 1:128—256 и остается на этом уровне. Короче говоря, общая тенденция реагирования — к повышению титра с каждым новым стимулом, но отмечаются и неоднократные отклонения от этого курса. Клинические аспекты ГБН, вызванной антителом резус, обобщены в табл. 66.

Различия в степени тяжести ГБН

Как показало проведенное нами исследование 15 случаев беременности двойней, при которой оба ребенка были резус-положительными, а мать резус-отрицательной с анти-D изоиммунизацией, в 7 семьях у близнецов отмечалась разная степень ГБН (установленная на основании клинических данных или уровня гемоглобина в крови пуповины). Это позволяет предположить, что тяжесть эритроблостоza определяется не только титром антител, но и влиянием плода и плаценты.

В одном случае, однако, отмечено крайнее несоответствие, которое объясняется скорее всего серологическим механизмом,

т. е. защитным действием сопутствующих антител системы АВ0. Известно, что наличие антител к другому эритроцитарному антигену, например, в системе АВ0, может также снизить реакцию на антиген D или клинический эффект антител анти-D. Мать имела кровь группы А резус-отрицательную (Cde/cde) с выраженной резус-иммунизацией (титр 1 : 1000 по НАР), отец — кровь группы В резус-положительную (CDe/cde), 1-й плод — кровь группы АВ резус-положительную (CDe/Cde), 2-й плод — кровь группы А резус-положительную (CDe/Cde). Оба плода были женского пола с одинаковой массой при рождении; в обоих случаях ПАР была положительной и одинаковой активности (3+). Однако при рождении у 1-го плода уровень гемоглобина составил 150 г/л, у 2-го плода — только 40 г/л. У 2-го плода была тяжелая водянка; ему немедленно произвели заменное переливание крови. Ребенок умер через 11 ч после рождения. С другой стороны, хотя у 1-го плода через 30 мин после рождения появилась желтуха, отмечалась бледность и гепатоспленомегалия, после трех трансфузий ребенок развивался отлично.

С помощью серологических реакций удалось установить высокий титр как анти-D, так и γ G-глобулиновых анти-В антител в сыворотке крови пуповины 1-го плода; анти-В антитела также элюировались из клеток пуповинной крови. Это позволило предположить, что данные антитела преимущественно адсорбировались на поверхность клеток АВ, частично защищая клетки от более серьезного воздействия антител анти-D. Клетки пуповинной крови 2-го плода, принадлежат к группе А, не могли адсорбировать антитела анти-В и поэтому оказались полностью покрытыми более сильными анти-D антителами.

Конкуренция такого рода между сосуществующими антителами наблюдалась у многих резус-отрицательных женщин, рожаящих резус-положительных детей, несовместимых по системе АВ0, но представляется, что анти-А или -В антитела обеспечивают защиту только на начальных стадиях или при низком титре антител анти-D. Так, в нашем госпитале одна пациентка с кровью группы В резус-отрицательной родила резус-положительную тройню при первой беременности: одного ребенка с кровью группы А и двух — группы АВ; антитела анти-А элюировались из отдельных проб клеток крови пуповины у каждого из троих детей. При второй беременности ребенок был опять несовместим по системе АВ0, имея резус-положительную кровь группы АВ. Во время третьей беременности антитела анти-D не определялись до родов. Хотя из несовместимых по группе крови клеток типа А у ребенка вновь элюировались антитела анти-А, во время родов у матери развилась слабая форма резус-иммунизации, несмотря на введение анти-D-иммуноглобулина при предыдущих беременностях.

Конкуренция между сосуществующими антителами не ограничивается комбинацией АВ0 — резус, а может иметь место

при любом образовании нескольких разных эритроцитарных антител, хотя не все случаи будут иметь такое же клиническое выражение.

Другие антитела системы резус

У резус-положительных лиц при беременности или переливании крови образуются также антитела против антигенов подтипов резус — с, Е, С и е, способные вызывать ГБН (табл. 67). Основной причиной их образования является переливание крови, поскольку введение каждой резус-положительной пациентке крови, полностью соответствующей ее собственной по подтипам резус, практически неосуществимо. В результате «резус-положительная» донорская кровь CDe/CDE может стимулировать у реципиента с типом крови CDe/CDe образование антител анти-с+Е и привести к ГБН, особенно у лиц кавказоидной расы, отличающихся высокой частотой «с» (это означает, что большая часть резус-положительных детей будут носителями антигена с).

После того как в сыворотке крови пациентки выявлены любые из этих отличных от D резус-антител, очень важно в случае трансфузии правильно подобрать тип крови. Если кровь реципиента типизируется как CDe/CDe, переливать следует именно этот тип, даже если *in vitro* определяются только антитела анти-с или анти-Е в отдельности, поскольку, видимо, «отсутствующие» антитела могут на самом деле присутствовать на неопределяемом уровне. Трансфузия крови, положительной по с (т. е. Cde/Cde), при обнаружении только анти-Е антител

Таблица 67. Исход беременности у 460 беременных с эритроцитарными антителами, отличными от антитела резус анти-D¹

Тип антител	Число беременных	Количество детей		
		ПАР положит.	Потребовалось ЗПК	Мертворождение или смерть новорожденного
Подтип резус				
с	34	24	7	2
Е	44	20	3	1
с+Е	25	17	4	2
С	4	2	1	0
е	2	2	1	0
С+е	5	2	1	0
	Итого: 114	Итого: 67	Итого: 17	Итого: 5
Келл	32	5	2	3
Челлано	2	1	0	0
	Итого: 34			
Даффи ^а	6	6	0	0
Даффи ^б	2	1	0	0
	Итого: 8			
Льюис	174			
	Итого: 330			

¹ Результаты обзора собственных данных за 10-летний период.

может привести (под действием эффекта дозы) к быстрому повышению титра антител анти-с до уровня почти летальной трансфузионной реакции, как это однажды довелось наблюдать автору. Анти-с — сильный антиген, способный вызывать тяжелую ГБН или даже внутриутробную гибель плода. Аналогичная ситуация возможна и у лиц с типом CDE/CDE, образующих антитела анти-C+e.

По этим причинам чрезвычайно важно проверять сыворотку крови резус-положительных беременных на резус-антитела, отличные от D, особенно в связи с отсутствием профилактики для таких случаев. Следует еще и еще раз подчеркнуть, что тесты на антитела должны проводиться как можно раньше в начале беременности с тем, чтобы в случае выявления антител можно было установить их исходный уровень для последующего сравнения с ним серийных титров. Если антитела не определяются, анализ следует повторить при резус-положительной крови в 28—34 нед беременности, при резус-отрицательной — 28, 34, 38 нед и во время родов; последнее относится и к тем случаям, когда антитела определяются.

Профилактика резус-иммунизации

ГБН была впервые описана с объяснением ее этиологии в 1939 г. Darrow, Levine и Stetson, изучавшими данное заболевание в связи с резус-изоиммунизацией. Первым шагом в направлении ее профилактики был выбор резус-отрицательной крови для переливания резус-отрицательным женщинам. Это вмешательство частично снизило частоту ГБН и связанную с ней смертность, но лишь более двадцати лет спустя две группы исследователей независимо друг от друга открыли профилактическое действие анти-D иммуноглобулина человека класса IgG. Английский генетик Кларк (Clarke) помнил сделанное Levine в 1943 г. наблюдение о том, что несовместимость по АВ0 между матерью и плодом обеспечивает некоторую защиту против образования у матери резус-антител. В 1962—1963 гг. результаты исследований по генным взаимодействиям у миметических бабочек навели его на мысль о том, что подобные анти-D антитела могут также симулировать защитный эффект АВ0 при введении его резус-отрицательной матери. В то же самое время Freda и Gorman в Нью-Йорке изучали опосредованное антителами подавление иммунитета — явление, описанное Smith в 1909 г.; впоследствии они применили этот метод (введение резус-отрицательным женщинам γ G-глобулинового анти-D) для подавления резус-изоиммунизации. В табл. 65 представлен типичный случай до применения анти-D.

Затем во всемирном масштабе было произведено испытание с целью определения оптимальных дозировок и сроков введения. В настоящее время принято считать, что минимальная доза на каждые 5 мл клеток крови плода, перешедших от

плода к матери, должна составлять 100 мкг/мл анти-D и вводиться в течение 72 ч после родов всем резус-отрицательным матерям, родившим резус-положительных детей, при условии, что в момент родов в сыворотке крови у них не определяются антитела резус (D). Чтобы подсчитать нужную дозу анти-D, объем клеток плода в крови матери часто определяют методом кислотного элюирования взрослых клеток по Клейхауэру с последующим окрашиванием клеток плода, нетронутых элюированием. В последнее время для определения объема клеток плода используется ферментосвязанная антиглобулиновая реакция (ФСАР) — метод, отличающийся как высокой чувствительностью, так и воспроизводимостью.

Как подтверждают обзоры данных по Австралии, обязательное профилактическое введение анти-D не только в момент родов, но и во время беременности создает дополнительный защитный эффект. Однако большая стоимость и дефицитность препарата на деле ограничили его применение во время беременности такими показаниями, как кровотечение во время беременности, выкидыш, прерывание беременности, амниоцентез, поворот плода на головку, травма в результате несчастного случая или побоев, так как все эти факторы повышают риск кровотечения от плода к матери. Анти-D применяют уже 15 лет, что позволило, по подсчетам, снизить частоту развития ГБН у последующих детей резус-отрицательных матерей минимум на 90%. Однако это мероприятие не в состоянии искоренить ГБН полностью, поскольку небольшой процент женщин будет по-прежнему подвергаться резус-иммунизации во время беременности. Время спонтанного кровотечения у плода предсказать невозможно, а поддерживать защитный уровень антител в каждую неделю беременности или даже в течение III триместра — период наибольшего риска — представляется неосуществимым. Частота ГБН, вызванной другими антигенами системы резус (с, Е, С, е), а также любыми другими групповыми антигенами, конечно, не контролируется этой специфической профилактикой; в целом она определяется частотой, представленной в табл. 59. В настоящее время производится оценка перорального назначения беременным с анти-D изоиммунизацией препарата резус (D)-положительной эритроцитарной мембраны человека, получившего название «пероральной терапии препаратом эритроцитарной мембраны». Вполне вероятно, что этот профилактический подход впоследствии можно будет применить и к защите от других эритроцитарных антител.

Система Келл

Антигены

Три пары аллелей — Kk, Kp^a, Kp^B и Js^aJs^b (см. Приложение) — наследуются вместе и, как в системе резус, представляют собой три перекрестно связанных локуса или сублокуса в рамках од-

ного локуса; в отличие от системы резус все возможные комбинации здесь еще не определены. Распределение фенотипов K, k среди народов мира представлено в табл. 59.

На поверхности эритроцита площадок антигена K меньше, чем площадок резус (D); кроме того, их численность зависит от фенотипа: клетки KK содержат их в количестве 6×10^3 , клетки Kk — $3,5 \times 10^3$ площадок на 1 клетку. Как и антигены резус, антигены K и k одинаково хорошо выражены на незрелых и зрелых эритроцитах плода.

Антитела

В рамках системы Келл антитела по своей природе преимущественно иммунные, относятся к классу IgG и способны вызывать ГБН (см. табл. 67, табл. 68). Сообщалось о наличии антител анти-K (IgM) у нескольких пациенток, не подвергавшихся трансфузии и ранее не беременевших; оно рассматривается как прямое действие бактериальной инфекции как у детей, так и у взрослых. В ряде случаев отмечалось образование аутоиммунных антител, в частности против антигена Kp^b, иногда в связи с аутоиммунной гемолитической анемией.

Таблица 68. Антитела Келл

	Иммунные: распространенные	Природные: редкие
Происхождение	IgM легко превращается в IgG IgM может сохраняться на низком уровне	IgM
Стимуляция	Переливание крови или беременность	Бактериальная инфекция: кишечная абсорбция перекрестно реагирующего бактериального антигена
Персистирование	До бесконечности	Временный характер
Основные методы выявления и титрования	Оптимальная реакция по непрямой антиглобулиновой пробе. В некоторых случаях — реакции в солевой среде (37 °C) и обработка ферментами	В основном реакции в солевой среде при комнатной температуре. Удаётся также в солевой среде при температуре 37 °C или альбуминовой при 22 °C или 37 °C.

Анти-K антитела вызывают тяжелую форму ГБН, антитела анти-k почти не уступают им по степени тяжести вызываемой болезни, а анти-Kp^b и другие более редкие Келл-антитела обычно вызывают более легкую форму заболевания. В сравнении с другими эритроцитарными антителами анти-K антитела оказывают такое же сильное действие, как и антитела анти-D, но в силу их низкой частоты (см. табл. 59) несовместимыми со своими матерями по Келл-фактору будет меньше детей, особенно кавказоидной расы, чем по резус-фактору. Однако в дан-

ном случае имеется большая опасность невыявления Келл-иммунизации, так как в большинстве случаев пациентки будут резус-положительными и исследование на эритроцитарные антитела во время беременности не будет им специально показано. Это вновь заставляет подчеркнуть важность такой практики, поскольку при наличии антител анти-Келл беспрепятственное развитие беременности до естественных сроков родоразрешения может оказаться фатальным для ребенка. Ведение случаев Келл-иммунизации осуществляется по той же самой схеме, что приводилось выше для случаев резус-несовместимости.

В нашем госпитале изучена группа из 60 беременных с Келл(К)-иммунизацией. В 50 случаях ребенок при рождении не имел клинических признаков болезни, причем и отец, и ребенок были либо Келл-отрицательны, либо их статус по системе Келл не был известен. Еще три ребенка были клинически здоровы, причем их отцы были Келл-положительными, а сами они были либо Келл-отрицательными, либо их статус по системе Келл не определялся. В остальных семи случаях и отец, и ребенок были Келл-положительными. Различные степени тяжести проявления болезни у ребенка представлены в табл. 69.

В тех случаях, когда определяемый с помощью НАР титр антител был порядка 16 или ниже, клинические проявления болезни у ребенка были минимальными. Водянка, смерть новорожденного или внутриутробного плода могут иметь место в тех случаях, когда, как это произошло в случае № 1, плод на всем протяжении II—III триместров подвергался воздействию умеренно высоких титров антител анти-К со значительным и непрерывным разрушением эритроцитов. В случаях № 4 (3-я беременность) и № 7, хотя титры и превышали 16, ГБН при рождении была легкой и средней тяжести или клинически неопределяемой, отражая более низкий титр антител на протяжении большей части беременности. Защитное действие сопутствующей изоиммунизации по системе АВ0, о котором говорилось выше в связи с системой резус, вновь проявляется в случае № 4 (4-я беременность), как и воздействие межантигенной конкуренции на снижение уровня антител (случаи № 5, 6, 7); в случае № 1 наличие сильного антигена анти-Келл, возможно, предотвратило образование антител резус (D).

Система Даффи

Антигены

Среди лиц кавказоидной расы 66% наследуют антиген Fy^a , при этом 17% имеют фенотип Fy^{a+b-} , 49% — Fy^{a+b+} и 34% — Fy^{a-b+} . Представители этой этнической группы очень редко бывают отрицательными по обоим антигенам. У негров, напро-

Таблица 69. Исход беременности в 7 случаях ГБН, вызванной антителами Келл¹

№ наблюдения	№ беременности по счету	Группа крови и резус-фактор		Материнские антитела		Срок беременности	Ребенок ² Клинические данные
		Мать	Ребенок	Тип	Титр во время родов (НАР)		
1	4	А отрицат.	— ⁽³⁾	Келл	64	32	Отек и ВСП
	5				256	38	Отек и ВСП
2	4	0 полож.	0 полож.	Келл	Неизв.	35	СН в связи с ГБН жил несколько минут
3	4	0 полож.	0 полож.	Келл	16	40	Без видимой желтухи
	3	0 полож.	0 полож.	Келл	64	38	1 ЗПК, живой
4	4		А полож.	А	16	34	2 ЗПК, живой
5	3	АВ полож.	В полож. ⁽⁴⁾	{ Келл	16	40	Без видимой желтухи
				{ сЕ	16		
6	2	В полож.	0 полож. ⁽⁴⁾	{ Келл	4	40	1 ЗПК, живой
				{ сЕ	16		
7	7	0 полож.	0 полож. ⁽⁴⁾	{ Келл	32	40	Без видимой желтухи
				{ сЕ	128		

Примечания:

¹ Данные по группе из 60 беременных с Келл-иммунизацией.² Эритроциты у всех детей типировались как Келл-положительные и давали положительную прямую антиглобулиновую реакцию.³ При рождении кровь не брали. Дети были бы совместимы по АВ0, так как отец имел группу 0. Анти-D иммуноглобулин вводился при отсутствии антител резус (D), так как, судя по генотипу отца, вероятность резус-положительной крови у ребенка составляла 1:1.⁴ Мать CDe/CDe; ребенок CDe/cDe.

Сокращения:

ВСП — внутриутробная смерть плода.

СН — смерть новорожденного.

ЗПК — заменное переливание крови.

НАР — непрямая антиглобулиновая реакция.

тив, 68% лиц имеют фенотип Fy^{a-b-} , 22 — Fy^{a-b+} , что в сумме дает 90% с фенотипом Fy^{a-} ; самый редкий фенотип — Fy^{a+b+} (1%). Как видно из табл. 59, большинство других рас, особенно азиаты, имеют фенотип Fy^{a+} в 90—100% случаев.

Подсчитано, что число площадок Fy^a на эритроцитах $Fy^a Fy^a$ составляет 12×10^3 на 1 клетку, что превышает число площадок Келл, но меньше, чем число площадок резус (D). Антигены Даффи подобно антигенам Келл и резус хорошо выражены на эритроците плода как в момент рождения, так и в начале внутриутробного существования плода.

Антитела

Антитела анти- Fy^a и анти- Fy^b встречаются преимущественно как иммунные антитела класса IgG. Как и в большинстве других систем, некоторые антитела класса IgM выявляются с помощью реакции агглютинации в солевой среде после вторичного стимула. В целом, однако, эти антитела выявляются только с помощью НАР, поскольку большинство ферментов, включая папаин, разрушают антигены Даффи^a и Даффи^b, что исключает применение энзимного метода определения содержания антител. Однажды образовавшись, антитела анти- Fy^a и анти- Fy^b обычно так и остаются на определяемом уровне. Оба антигена вызывают ГБН, особенно Fy^a , но ее клинические проявления у ребенка часто являются более легкими, чем при резус (D) или Келл-иммунизации (см. табл. 67). Мы недавно наблюдали типичный случай изоиммунизации Fy^b , когда при значительном уровне антител в сыворотке крови матери во время беременности очевидные клинические признаки ГБН отсутствовали, хотя клетки ребенка типировались как Fy^{b+} и НАР была положительной. Ведение этой патологии осуществляется по указанной выше схеме [см. соответствующие разделы по резус (D) и Келл-иммунизации], однако досрочное вызывание родов показано реже.

Антитела Даффи, в частности Fy^b , часто сочетаются с другими эритроцитарными антителами, особенно если первичным стимулом является переливание крови. Высказано предположение (не получившее пока подтверждения) о том, что лица, реагирующие на антиген резус (D), могут также реагировать и на другие эритроцитарные антигены, такие как Fy^a и Fy^b . По данным некоторых исследований, реакция на более слабые антигены, как, например, Даффи, усиливается под влиянием реакции на более сильный антиген, например, резус (D), хотя, возможно, это справедливо только в процессе первичной иммунизации. С другой стороны, не исключено, что Fy^a подобно антигенам резус (D) и Келл принимает участие в явлении конкуренции антигенов, о котором говорилось выше.

Когда в 1971 и 1973 гг. были открыты более редкие антитела анти- Fy_3 , анти- Fy_4 и анти- Fy_5 , стало понятно, что систе-

ма Даффи сложнее, чем представлялась вначале. Хотя у большинства негров нет ни антигена Fy^a , ни антигена Fy^b , так что при переливании крови они, казалось бы, должны усиленно подвергаться действию каждого из этих антигенов, до сих пор ни разу не обнаружено антител Fy^{ab} , а антитела анти- Fy^a или анти- Fy^b в отдельности образовались лишь у очень немногих. Представляется, что их иммунная система не признает антигена Даффи. В противоположность им у лиц кавказоидной расы с фенотипами Fy^{a-b+} или Fy^{a+b-} обнаруживались антитела анти- Fy^a и анти- Fy^b . Затем в 1971 г. у одного австралийца европейского происхождения с редким фенотипом Fy^{a-b-} выявлены антитела анти- Fy^{ab} , которые реагировали со всеми клетками типа Fy^a или Fy^b , но не с Fy^{a-b-} ; они получили название антител анти- Fy_3 . Соответствующий им антиген $Fy:3$ в отличие от Fy^a и Fy^b не разрушается ферментами. Спустя два года у негритянского мальчика были обнаружены еще одни антитела этой системы — анти- Fy_4 ; они реагировали со всеми клетками Fy^{a-b-} , некоторыми Fy^{a+b-} и Fy^{a-b+} , но не с клетками Fy^{a+b+} . Подобно $Fy:3$ антиген $Fy:4$ безразличен к действию ферментов.

Известно, что гены, контролирующие антигены резус и Даффи, расположены на хромосоме 1. Открытие в том же 1973 г. еще одних антител, получивших название анти- Fy_5 , подкрепило предположение о возможной генетической связи между двумя этими системами. Анти- Fy_5 антитела также образовались в сыворотке мальчика-негра и подобно анти- Fy_3 реагировали со всеми клетками Fy^a и Fy^b , но не с Fy^{a-b-} . Они, однако, отличались от антител анти- Fy_3 тем, что резус-нулевые (Rh null) клетки, не реагирующие со всеми антигенами резус, реагировали с анти- Fy_3 , в то время как с антителами анти- Fy_5 реакция отсутствовала. Более того, клетки «белой» беременной женщины (Fy^{a-b-}), у которой образовались антитела анти- Fy_3 , типировались как $Fy:-3,5$ в отличие от клеток мальчика-негра, у которого образовались анти- Fy_5 , типировавшиеся как $Fy:-3-5$.

В первом случае антитела анти- Fy_3 вызвали у ребенка развитие легкой формы ГБН. Взаимоотношения между факторами Даффи и резус еще не уточнены. Возможно, в будущем будут открыты новые антигены Даффи, что внесет коррективы в современные представления о роли системы Даффи в развитии ГБН.

Система Кидд

Антигены

Как и в системе Даффи, фенотип Jk^{a-b-} , в котором одновременно отсутствуют антигены а и b, очевидно, исчез у представителей кавказской группы, а в данном случае и среди лиц негроид-

ной расы; его можно встретить почти исключительно у китайцев, филиппинцев, полинезийцев или испанцев (басков?). Напротив, 50% лиц кавказоидной расы положительны по Кидд-антигенам а и b одновременно, остальные делятся почти поровну на фенотипы Jk^{a+b-} и Jk^{a-b+} . Антигены Jk^a и Jk^b хорошо развиты на клетках плода к моменту рождения; по-видимому, у взрослых эти два антигена находятся исключительно на эритроцитах, а $Jk:3$, возможно, на эритроцитах и на лейкоцитах.

Антитела

Антитела в системе Кидд образуются в ответ на переливание крови или беременность и имеют одну отличительную черту — недолговечность. Это слабые иммуногены, образующиеся у «реагирующих» лиц зачастую только в сочетании с другими эритроцитарными антителами, которые оказывают на них усиливающее действие. В исследованиях *in vitro* часто наблюдаются лишь слабые реакции, которые могут даже находиться ниже определяемого уровня вскоре после образования антител. Однако *in vivo* при дальнейшей стимуляции они могут вызвать быстрое разрушение или лизис несовместимых эритроцитов. Поэтому при обнаружении антител анти-Кидд очень важно, чтобы пациент знал, что в случае переливания крови в будущем должна быть использована только соответствующая Jk^a - или Jk^b -отрицательная кровь, даже если при перекрестных реакциях антитела не будут обнаруживаться. Как и в системах резус, Келл и Даффи, здесь также имеющиеся в организме антитела анти-А или анти-В обеспечивают некоторую защиту против образования антител анти-Кидд.

Хотя иногда в литературе сообщается о выявлении иммунных или аутоиммунных антител Кидд класса γM -глобулинов при аутоиммунной гемолитической анемии, наиболее распространенные антитела анти- Jk^a и более редкие анти- Jk^b антитела, в основном по своей природе иммунные γG -глобулины, способны связывать комплемент, так же как и антитела анти- $Jk:3$, образующиеся главным образом у лиц восточного происхождения, в частности у полинезийцев. Все три группы антител вызывают ГБН, иногда ее тяжелую форму, так что при их выявлении показано ведение пациенток по вышеуказанной схеме, вплоть до вскрытия плодного пузыря.

Система MNS

Антигены

Локусы MN и Ss расположены рядом на хромосоме 2, в результате чего наследование антигенов Ss и MN находится в прямой связи. У европейцев, например, S сопровождает MN в два

раза чаще, чем NN (см. табл. 59). В отдельности MN имеется у 50% населения, Ss — у 44%, ss — у 44%, ss — у 45%, SS — у 10%. Антигены M, N, S и s хорошо развиты на эритроцитах ребенка при рождении. Связанный с s антиген, обозначаемый U, имеется у всех типов, за исключением резус-нулевого, в то время как у негров он отсутствует в 1—2% случаев.

Химическая природа системы MNS изучена хорошо. По современным представлениям, N не является предшественником M, как предполагалось ранее; M и N представляют собой различные последовательности аминокислот в полипептидной цепи с прикрепленными к ним остатками сиаловой кислоты. Их различная антигенность, вероятно, обусловлена различиями в N-терминальных аминокислотах: у M это серин, у N — лейцин. Различаются они и тем, что у M остаток состоит из глицина, у N — из глутаминовой кислоты в другой позиции. Последние данные позволяют предположить, что специфичность N связана с двумя или более рецепторными площадками, поскольку антитела анти-N, образовавшиеся у M-положительных, U-положительных лиц, отличаются своим типом от анти-N антител, образовавшихся у M-положительных, U-отрицательных лиц: они способны вызывать клинически проявляющуюся форму ГБН. В одной из последних работ установлено также, что различие между S и s обусловлено аминокислотным замещением на гликопротеиде Ss.

Антитела

Как и в системе Даффи, обработка ферментами разрушает эритроцитарные антигены, в данном случае M, N и S, но не s и не U. Поэтому для выявления антител анти-M, анти-N или анти-S не годятся методики обработки клеток ферментами.

Анти-M антитела нечасто образуются при переливании крови или беременности, но, образовавшись, они могут принять вид иммунного G-глобулина, природного глобулина класса IgM или IgG или комбинации IgM—IgG. В большинстве случаев оптимальный режим реакции при использовании сывороточной белковой суспензии эритроцитов — 4°C или 22°C; при других условиях она может идти оптимально при 37°C или выявляться с помощью непрямой пробы Кумбса. В литературе несколько раз сообщалось о роли антитела анти-M в развитии клинически выраженной ГБН разной степени тяжести, вплоть до водянки и внутриутробной гибели плода. В нашем госпитале одна пациентка родила трех детей с фенотипом MN; все они страдали ГБН, вызванной γ G-глобулиновым анти-M, выявляемым при 37°C.

Антитела анти-N также в основном образуются как природные холодовые агглютинины. Иногда, как уже говорилось, иммунные γ G-глобулиновые анти-N-антитела приводят к ГБН. Анти-S-антитела, напротив, встречаются обычно в виде иммун-

ных γ G-глобулиновых антител у лиц, перенесших неоднократные переливания крови, или у многорожавших женщин и лишь изредка имеют природное происхождение. Вызванная анти-S антителами ГБН бывает различна по своему течению — от легкой формы до летального исхода. Анти-s антитела, когда их впервые обнаружили, фигурировали в качестве причины тяжелой ГБН, однако они встречаются крайне редко и часто реагируют оптимально при низких температурах.

Анти-U антитела также встречаются редко, но, по сообщениям, вызывают ГБН у негров. При ведении случаев, связанных с антителами MNS и U, следует придерживаться обычной схемы, поскольку иногда может быть показано вскрытие плодного пузыря и досрочное родовозбуждение.

Более редкие системы групп крови, вызывающие ГБН

Гемолитическую болезнь новорожденных — иногда тяжелую, но чаще в легкой форме — вызывают, по сообщениям, и разнообразные более редкие эритроцитарные антитела. Анти-Райт (Wr^a), антитело, имеющееся у 1% кавказоидной расы, было впервые обнаружено в сыворотке крови матери, двое детей которой страдали ГБН. Известно, что ГБН вызывает и антиген Диего (Di^a), передающийся по наследству менее чем у 1% лиц кавказоидной расы, но зато у 40% индейцев Южной Америки и у 10% азиатов. В системе Лютеран антиген Lu^a отсутствует в популяциях азиатов, народов Тихоокеанского бассейна, американских индейцев и эскимосов, а у европейцев, негров и африканских аборигенов его частота составляет только 5%; его роль в генезе ГБН вообще вызывает сомнения. Однако противоположные ему антитела Лютеран — анти- Lu^b — обычно встречаются у лиц с фенотипом Lu^{a-b-} после переливания крови или беременности и вызывают очень легкую форму ГБН.

Среди массы известных эритроцитарных антигенов — а их порядка 400 — одни определяются как низкочастотные или семейные антигены, другие как антигены высокой частоты. В некоторых работах сообщается о тяжелой ГБН, вызванной антителами к низкочастотным семейным антигенам, когда дети наследуют от отца специальный антиген, в результате чего повторные стимулы приводят к образованию высокого титра антител в сыворотке крови матери. Антигены высокой частоты иногда также вызывают легкую форму ГБН.

Заключение

Гемолитическую болезнь новорожденных чаще всего вызывают антитела системы АВ0 или резус (любого типа). Реже эта болезнь бывает связана с антителами системы Келл, Даффи,

Кидд или MNS. Кроме того, иногда к ГБН приводят и более редкие антитела. В каждом из этих случаев степень тяжести заболевания колеблется от субклинического уровня, не требующего лечения, до возможной внутриутробной гибели плода в зависимости от ряда факторов, в том числе силы антигенов, различий в иммунологическом реагировании на данный стимул, природы стимула (результат переливания крови или беременности), а также особенностей воздействия антител на плод: его длительности, титра антитела и сроков беременности.

Антитела Льюис, напротив, часто образуются во время беременности, но ГБН вызывают редко; обычно они встречаются в виде иммуноглобулина класса М и поэтому не способны проникать через плацентарный барьер.

Приложение

Терминология по наиболее распространенным системам групп крови

В большинстве систем групп крови для описания составляющих их антигенов применяется несколько разных наборов терминов, и в текущей литературе часто встречается смешение разных номенклатур. Поэтому в целях разъяснения ниже дается краткий обзор терминологии по основным системам групп крови, имеющим отношение к ГБН.

Система Льюис, АВН

Открытая в 1900 г. система АВ0 получила две номенклатуры (которые в прошлом использовались параллельно) для обозначения 4 основных антигенов: I, II, III, IV, и соответственно АВ, А, В и 0. В настоящее время обозначение римскими цифрами уже не находит широкого применения.

Система резус

Система резус была открыта в 1940 г. Сначала ее генетический механизм представлялся простым, но в настоящее время известно, что у человека это одна из наиболее сложных систем, насчитывающая более 40 антигенов на поверхности эритроцита. В ней широко используются два набора терминов — Фишера — Рейса (Fisher — Race) и Винера (Wiener) (табл. 70), основанных на разных теориях генетического контроля. По теории Фишера — Рейса, продуцирование антигенов резус связано с тремя парами аллельных генов, получивших название D(d); C,c; E,e, в тесно связанных локусах или, возможно, существующих в виде аллеломорфов в трех сублокусах в пределах одного генетического локуса. Винер же, напротив, считал, что генетическим контролем ведает один ген, продуцирующий так

Таблица 70. Сравнение трех номенклатур для обозначения основных антигенов резус

Фишера Раса Антиген	Винер Фактор крови	Розенфильд Резус-число
D C, c E, e	Rh ₀ rh', hr' rh'', hr''	Rh : 1 Rh : 2, Rh : 4 Rh : 3, Rh : 5

называемый агглютиноген, в котором содержится ряд факторов крови, т. е. отдельных антигенов; он ввел номенклатуру Rh—Hr (см. табл. 70, табл. 71).

Третий вариант терминологии предложил Розенфильд (Rosenfield) (см. табл. 70). Она применима не для практической работы, а скорее для определения реакций специфических антитысывороток, применяемых при анализе конкретных проб. Это позволяет дать читателю точное описание данного антигена. Например, с помощью первых двух терминологических систем «резус-отрицательные» клетки можно было описать только как cde, gh или g; в цифровой системе Розенфильда они обозначаются как Rh: -1, -2, -3 при реакции только с анти-D, -C и -E или как Rh: -1, -2, -3, -4, -5 при реакции с анти-D, -C, -E, -c и -e.

Из остальных 30—35 более редких антигенов резус некоторые получили названия по Фишеру, другие по Винеру, но все они впоследствии получили цифровое обозначение по Розенфильду.

Таблица 71. Варианты терминологии для обозначения основных фенотипов резус

Fisher — Race Комплекс генов	Винер Агглютиноген	Винер — Рейс Символическое сокращение
cDe	Rh ⁰	R ⁰
CDe	Rh ¹	R ¹
cDE	Rh ²	R ²
CDE	Rh ^z	R ^z
cde	gh	g
Cde	gh'	g'
cdE	gh''	g''
CdE	gh ^y	g ^y

Система Келл

Антитела анти-Келл были открыты в 1946 г. в сыворотке крови пациентки по фамилии Келлахер, родившей ребенка с эритробластозом. Спустя три года был обнаружен антиген Челлано (Cellano) (k), представляющий собой антитезу к Келл (K). Тогда эта система насчитывала только эти два антигена и представлялась простой. Однако вскоре, с открытием новых

антигенов в 1957 г. и позже, стало ясно, что подобно системе резус система Келл значительно сложнее и содержит не менее 18 различных антигенов. К шести наиболее распространенным из них относятся К (Келл); к (Челлано); Kr^a (Пенни); Kr^b (Раутенберг); J_s^a (Саттер); J_s^b (Мэтьюз). Они названы по фамилиям лиц, в крови которых были впервые обнаружены. Розенфильд предложил для них цифровое обозначение, аналогичное используемому в системе резус. Например, К1, К2, К3, К4 обозначают антигены Келл, Челлано, Пенни и Раутенберг соответственно, так что Келл-положительность может обозначаться как К:1,2—3,4 при реакции с каждым из соответствующих антител.

Система Даффи

Изоиммунизация по системе Даффи обычно имеет отношение к одному из двух основных антигенов: Даффи (сокращенно Fy^a), открытому в 1950 г., или его антитезному антигену Fy^b , обнаруженному годом позже. Три более редких антигена получили наименования $Fy:3$, $Fy:4$, $Fy:5$ по номенклатуре Розенфильда.

Система Кидд

В 1951 г. был зарегистрирован первый случай ГБН, связанный с Кидд-антителами, и открыты новые антитела, получившие название анти- Jk^a ; мать, до этого не получавшая переливаний крови, родила пятерых здоровых детей. Через два года был открыт антитезный антиген Jk^b . Третий антиген $Jk:3$, о существовании которого стало известно теперь, соответствует антителу анти- Jk^{ab} , существующему в неделимой форме, а не просто в виде комбинации анти- Jk^a и анти- Jk^b .

И в системе Кидд, и в системе Даффи два открытых первыми антигена, составляющих антитезную пару, сохранили в обиходе названия Jk^a , Jk^b и Fy^a , Fy^b , а не $Jk:1$, $Jk:2$, $Fy:1$, $Fy:2$, по терминологии Розенфильда, в то время как антигены, открытые позже, $Jk:3$, $Fy:3$, $Fy:4$, $Fy:5$, обозначают только терминами Розенфильда.

Система MNS

В 1927 г. исследования по иммунизации кроликов эритроцитами человека привели к открытию второй системы групп крови с антигенами М и N, хотя последние не строго аллельны, как можно было бы ожидать. Однако прошло еще 20 лет, прежде чем были открыты антитела анти-S и анти-s и стало очевидно, что эта пара аллелей принадлежит к той же системе. В 1953 г. был открыт пятый из наиболее распространенных антигенов

этой группы — U; впоследствии в систему MNS вошли еще более 30 антигенов, которые в большинстве своем встречаются крайне редко.

Новая терминология

В ответ на настоятельное требование создать терминологию, пригодную для хранения данных в электронной памяти ЭВМ, Международное общество по переливанию крови в 1981 г. предложило новую систему обозначения для некоторых распространенных групп, которая вкратце изложена в табл. 72.

Таблица 72. Предложенная новая терминология для обозначения основных групп крови

Система	групп крови	Терминология
ABO	ABO 1	1 (A), 2 (B), 3 (A, B), 4 (A ₁), 5 (H)
MNS	MNS 2	1 (M), 2 (N), 3 (S), 4 (s), 5 (U)
P	P1 3	1 (P ₁)
Резус	RH 4	1 (D), 2 (C), 3 (E), 4 (c), 5 (e)
Лютеран	LU 5	1 (a), 2 (b)
Келл	KEL 6	1 (K), 2 (k)
Льюис	Le 7	1 (a), 2 (b)
Даффи	FY 8	1 (a), 2 (b)
Кидд	JK 9	1 (a), 2 (b)

Список литературы

- Beischer N. A., Pepperell R. J., Barrie J. U.* Twin Pregnancy and Erythroblastosis. — *Obstet. and Gynec.*, 1969, 34, 1.
- Chapman J., Waters A. H.* Haemolytic Disease of the Newborn due to Rhesus Anti-e Antibody. *Vox Sang.*, 1981, 41, 45—47.
- Davey M.* The Prevention of Rehsus-isoimmunization. — *Clin. Obstet. Gynaec.*, 1979, 6, 3, 509—530.
- Dufour D. R., Monaghan W. P.* ABO Haemolytic disease of the Newborn. — *Amer. Clin. Path.*, 1980, 73, 369—373.
- Friegoletto F. D., Jr., Jewett J. F., Konugres A. A.* Rh Haemolytic Disease — New Strategy for Eradication. G. K. Hall Medical Publishers, Boston, Massachusetts, U.S.A., 1982.
- Issitt P. D., Issitt C. H.* Applied Blood Group Serology 2nd ed. Spectra Biologicals, Division of Becton, Dickinson and Company, California, U.S.A., 1975.
- Mollison P. L.* Blood Transfusion in Clinical Medicine, 7th ed. Blackwell Scientific Publications, London, 1983.
- Moore Keith L.* The Developing Human — Clinically Oriented Embryology, 3d ed., W. B. Saunders Company, Toronto, Canada, 1982.
- Pepperell R. J., Barrie J. U., Fliegner J. R.* Significance of Red Cell Irregular Antibodies in the Obstetric Patient. — *Med. J. Aust.*, 1977, 2, 453—456.
- Prokop O., Uhlenbruck G.* Human Blood Groups and Serum Groups. English Trans. J. L. Raven, Maclaren and Sons, London, 1969.

Иммунологические аспекты беременности и периода новорожденности

М. Н. КОЧИ (M. N. CAUCHI)

Нормальная беременность

Гуморальные факторы

Во время беременности происходит ряд физиологических изменений, которые могут оказать влияние на интерпретацию результатов иммунологических реакций и иммунологической функции организма. Эти изменения изложены в главе 1. К ним относятся:

1. Увеличение объема крови примерно на 50% в основном за счет увеличения объема плазмы.

2. Увеличение числа лейкоцитов (норма вне беременности — $7-10 \times 10^9/\text{л}$). Поскольку другие клетки крови во время беременности значительно не увеличиваются, наблюдается нейтрофилия.

3. Снижение уровня IgG (примерно на 20%) и повышение уровня IgD. Содержание IgA и IgM во время беременности не изменяется. Значительно повышается уровень комплемента, особенно С3.

4. У беременных установлено повышение уровня иммунных комплексов.

5. Определены и другие компоненты плазмы, имеющие, возможно, иммунологическое значение. К ним относятся:

а) **Связанные с беременностью белки плазмы (белки зоны беременности)**. Это группа белков с α -2- или β -мобильностью при электрофорезе. Выделены 4 основные белковые фракции с молекулярной массой от 20 000 до 750 000. Особо важную роль играет специфический гликопротеид β -1, продуцируемый трофобластом плаценты. В исследованиях *in vitro* установлено, что он обладает иммуносупрессорным действием, но его функция *in vivo* пока неизвестна.

б) **Альфа-фетопротеин**. Кинетика продуцирования альфа-фетопротеина описана выше. Хотя функция АФП до сих пор не уяснена, в ряде работ установлено, что *in vitro* он обладает иммуносупрессорной активностью. Высказано также предполо-

жение, что АФП стимулирует продукцию супрессоров Т-клеток, которые подавляют их функцию, но не функцию В-клеток.

в) **Гормоны беременности.** Установлено, что ряд гормонов, уровень которых повышается во время беременности, обладают иммуносупрессорной активностью. Хорионический гонадотропин человека (ХГЧ), особенно его β -фракция, подавляет функцию лимфоцитов *in vitro*, а плацентарный лактоген человека (ПЛЧ) снижает blastogenesis лимфоцитов *in vitro*. Прогестерон и эстрадиол обладают выраженным действием на продукцию иммуноглобулина и в физиологических концентрациях подавляют смешанные культуры лимфоцитов. Кортикостероиды являются сильными иммуносупрессорными агентами. Их уровень во время беременности повышается в 2—3 раза. (Следует отметить, что концентрация гормонов в непосредственной близости от плаценты может в несколько раз превышать общий уровень в циркулирующей крови, так что и общее действие иммуносупрессии соответственно повышается на местном уровне.)

г) **Фактор ранней беременности (ФРБ).** Фактор ранней беременности представляет собой специфический для беременности белок, определяемый в крови через 24 ч после оплодотворения и сохраняющийся в течение первых двух триместров беременности. Установлено, что ФРБ обладает иммуносупрессорным действием. По имеющимся данным, он отвечает за подавление иммунитета, наблюдаемое в начале беременности, защищая таким образом оплодотворенную яйцеклетку до тех пор, пока не сформируется плацента и не начнет синтезировать ХГЧ.

д) **Другие компоненты,** присутствующие в повышенном количестве в плазме крови беременных, включают в себя сialomucины, которые, возможно, играют неспецифическую роль, обволакивая «инородные» антигены и действуя, таким образом, в качестве блокирующего фактора, а также полиамины и другие факторы с возможной иммуносупрессорной активностью.

Клеточный иммунитет

Как уже говорилось, общее число лимфоцитов во время беременности не увеличивается. По некоторым полученным недавно данным, соотношение клеток Т:В (в норме 3:1) в начале беременности становится обратным, но возвращается к норме во II триместре, что указывает на снижение численности Т-клеток при соответствующем повышении числа В-клеток. Большинство авторов, однако, не находят значительных изменений в количествах клеток Т и В в течение беременности.

Тесты функции лимфоцитов *in vitro* также дают противоречивые результаты. В целом на основании измерения поглощения меченого [^3H]-тимидина нестимулированными лимфоцитами можно говорить об увеличении базального синтеза ДНК. Во время беременности тесты функции клеток Т и В обычно нормальны.

Собрано значительное количество данных о наличии в плазме крови беременных ингибиторов функции лимфоцитов. Такие ингибиторы (возможно, это иммуноглобулины, направленные против антигенов оболочки лимфоцита, иммунные комплексы или антигены отцовского типа) действуют в качестве блокирующих факторов в смешанных культурах лимфоцитов. Поэтому при анализе лимфоцитарной функции материнских лимфоцитов очень важно исключить плазменные факторы. Данные соображения относятся в еще большей степени к интерпретации результатов смешанных культур лимфоцитов из лимфоцитов матери/плода или матери/отца.

Уровень комплемента у беременных

Термин «комплемент» обозначает сложную систему белков и ферментов, способную активизироваться под действием комплексов антиген-антитело, эндотоксина, высокомолекулярного кининогена, а также XII фактора свертывания крови (фактора

Таблица 73. Система комплемента: классический путь активации комплемента

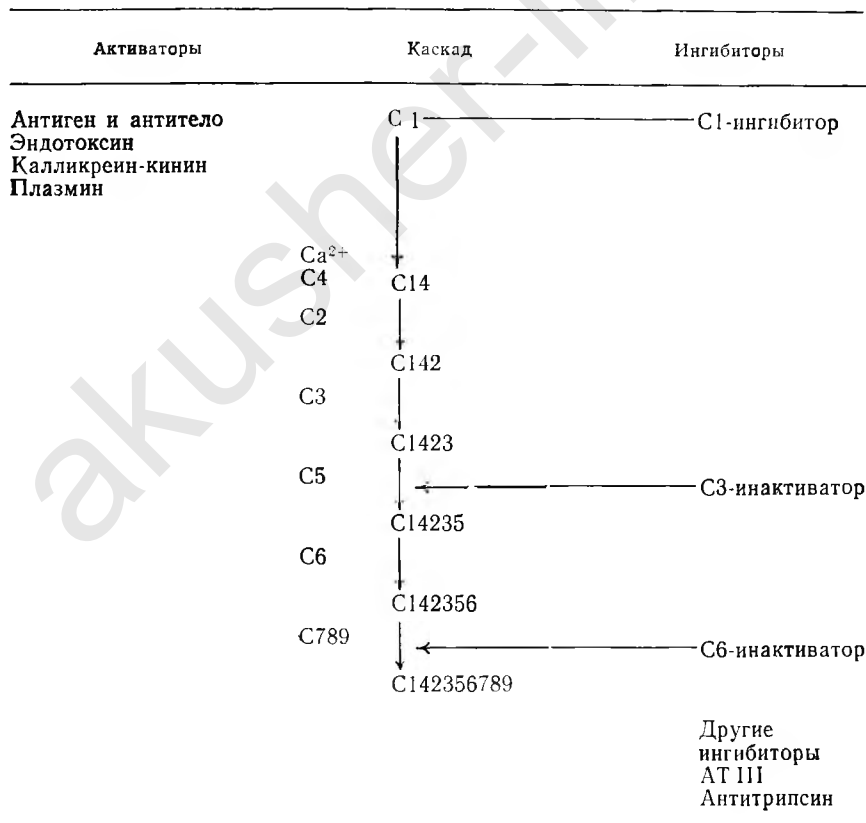


Таблица 74. Другие факторы активации комплемента

Белок	Молекулярная масса	Подвижность при электрофорезе	Уровень в сыворотке крови при доношенной беременности, в мг/л (% от уровня у матери)	Функция	Уровень в сыворотке крови матери, мг/л	Сроки появления у плода
Иницирующий фактор Пропердин (фактор Р)	150 000	γ_1	20—50	Альтернативные пути активации С	230	10 нед
Фактор В (С3-проактиватор)	93 000	α	140—220(70%)			
Фактор D (конвертаза проактиватора С3)	24 000	α_2	1—5			
Ингибитор С1-эстеразы	105 000	α_2	180(60)	Подавление С4	140	4 нед
Инактиватор С3	100 000	β	30—50 (50—60%)			
Инактиватор анафилотоксина	300 000	α	4			
Фактор Н (β_1H)	150 000	β	13			

Хагемана). С этим «каскадом» дополняющих друг друга факторов связано действие соответствующих ингибиторов данной системы; основными являются ингибитор С1 эстеразы (действующий на С1), инактиватор С3 и инактиватор С6, действующие на последующих уровнях активации комплемента (табл. 73). На практике для определения степени активации комплемента обычно не требуется определять многие отдельные его элементы; наиболее часто при этом определяются такие его параметры, как С3 и С4.

Другой путь активации комплемента (или пропердиновая система) — активация С3 напрямую, минуя более ранние ступени комплементного каскада. Такая активация осуществляется под действием IgA, IgE, липополисахаридов и некоторых протеолитических ферментов. Другие факторы, способствующие активации комплемента, представлены в табл. 74.

Во время беременности уровень комплемента С3 слегка повышается — с 0,9 г/л в I триместре до 1,1 г/л в III триместре — и нормализуется в течение 6 нед после родов. Повышение уровня С4 с 0,39 в I триместре до 0,44 г/л в III триместре не так выражено, но не менее важно. В активности комплемента, измеряемой в гемолитических единицах (СН₅₀), также отмечается небольшое, но важное повышение в процессе беременности — с 40 до 50 ЕД в конце беременности. Уровни С6 и С7 во время

Таблица 75. Содержание компонентов комплемента во время беременности

	I триместр	II триместр	III триместр	6 нед после родов	Вне беременности	Источник
C3, мг/л	1280±300	1510±290	1740±330	1430±330	1540±250 (80,0—180,0)	[Baines et al., 1974] [Rose, Friedman, 1980]
г/л	0,96±0,16	1,02±0,16	1,14±0,18		0,81±0,12	[Gallery et al., 1981]
CH ₅₀ (ед/мл)	43±7	49±7	51±7	45±6	45±7	[Baines et al., 1974]
	99±37	105±30	111±31	84±25		[Kitzmuller et al., 1973]
	(63—200)	63—183	62—160	45—133		
C4, г/л	0,39±0,10	0,43±0,12	0,44—0,13		0,33±0,06 (0,20—80)	[Gallery et al., 1981] [Rose, Friedman, 1980]
Cq мг/л					110—220	[Rose, Friedman, 1980]
Фактор В, мг/л					170—270 1,0—2,0	
Пропердин (фактор Р)						
C ₆ (% от уровня вне беременности)	140	160	174		100	[Tedder et al., 1975]
C ₇ (то же)			126		100	[Tedder et al., 1975]
C ₁ -ингибитор, мг/дл	14,3	—	13,1	18,8	16,3±3,2	[Hsieh, Cauchi, 1983]

беременности несколько повышены. Этот эффект объясняется не только эстрогенной стимуляцией, поскольку оральные эстрогенно-гестагенные контрацептивы повышают СЗ, но снижают СН₅₀, С6 и С7. Подобным образом наблюдается и двукратное увеличение уровня С9 — от исходной величины порядка 900 мг/л. Повышается также (примерно в 2 раза) и уровень фактора В (проактиватора СЗ), фактора β₁Н (также почти в 2 раза) и ингибитора СЗВ (табл. 75).

Уровень ингибитора С1-эстеразы снижается до 75% от такового вне беременности и остается в пределах этой величины до конца беременности; затем в первую неделю после родов содержание резко возрастает до 140% от нормы, оставаясь повышенным в течение почти 6 нед после родов.

Остается неясным, является ли повышение уровня СЗ и С4 результатом снижения содержания ингибитора С1-эстеразы или оно лишь отражает повышенный обмен в качестве механизма компенсации за повышенное потребление компонента. Стоит также иметь в виду, что ингибитор С1 оказывает подавляющее действие на калликреин, плазмин, факторы свертывания XI и XII, помимо своего действия в качестве ингибитора С1-эстеразы, так что любые изменения данных величин (а также соответствующих ингибиторов, например, α₁-антитрипсина) повлияют на систему компонента и ее ингибиторы.

Снижение содержания компонентов системы компонента

Снижение содержания составляющих системы компонента может иметь место при ряде патологических состояний, перечисленных в табл. 76.

Недостаточность ингибитора С1-эстеразы — редкое состояние, ведущее к наследственному сосудистому отеку, который передается как аутосомное доминантное состояние. У 85% таких больных ингибитор С1-эстеразы составляет порядка 17% от нормы. Однако у 15% определяется нормальная антигенная активность на фоне функциональной недостаточности этого параметра.

Таблица 76. Состояния, сопровождающиеся снижением уровня компонента [СЗ или С4]

1. Активные аутоиммунные нарушения, например, СКВ, хронический активный гепатит
2. Иммунокомплексные заболевания
3. Почечные нарушения, в том числе острый гломерулонефрит, мезангиопролиферативный гломерулонефрит
4. Наследственные нарушения: дефицит СЗ или С4, наследственный сосудистый отек (С4)
5. Инфекционная патология: подострый бактериальный эндокардит
6. Болезнь, связанная с изменениями иммуноглобулина: гипергаммаглобулинемия, криоглобулинемия
7. Другие состояния: сывороточная болезнь

Аутоиммунная патология беременных

Аутоиммунные нарушения составляют группу состояний, связанных с разрушением ткани при посредстве антител, иммунного комплекса, комплемента или клеточной реакции. Различают две основные категории аутоиммунных заболеваний: тиреоидно-желудочную группу нарушений и многосистемные (соединительнотканые) нарушения. В тиреоидно-желудочную группу входят такие заболевания, как тиреоидит Хашимото, пернициозная анемия, болезнь Аддисона, болезнь Грейвса, некоторые случаи яичниковой недостаточности и, возможно, сахарный диабет. Многосистемная группа включает в себя системную красную волчанку, ревматоидный артрит, смешанные соединительнотканые нарушения.

Диагноз этих нарушений ставится на основании выявления в крови аутоантител, реагирующих со специфическими органами или клетками-мишенями. Для выявления некоторых видов антител (например, антинуклеарного фактора, антител против париетальных клеток желудка, антител против клеток щитовидной железы и т. п.) широко применяются иммунофлюоресцентные методики. Методом быстрой агрегации также определяются некоторые антитела, например, ревматоидный фактор. В отдельных случаях могут потребоваться более сложные методы, такие как радиоиммунный анализ. Исследование тканевых биоптатов у больных с аутоиммунной патологией широко не практикуется, хотя этот метод позволяет выявлять отложения иммуноглобулина, комплемента или иммунного комплекса в тканях, например, в коже или в клубочках почек.

Во время беременности имеют место определенные физиологические изменения, которые могут оказать влияние на сам аутоиммунный процесс. В ряде случаев (в частности, при ревматоидном артрите и системной волчанке) клиническое состояние улучшается во время беременности, в послеродовом периоде патологический процесс обостряется. При других аутоиммунных заболеваниях, например, при гемолитической анемии, наблюдается обратная картина, а именно обострение патологического процесса во время беременности.

Имуноглобулины класса IgG легко проникают через плаценту (IgM и IgA не проходят с такой легкостью через плацентарный барьер) и, следовательно, могут вызвать развитие аутоиммунного процесса непосредственно у плода, о чем речь пойдет ниже.

Системная красная волчанка (СКВ)

СКВ представляет собой многосистемное воспалительное заболевание, поражающее женщин всех возрастов, особенно в детородном периоде. К клиническим проявлениям болезни относят-

ся припухлость суставов, поражение почек, плеврит, перикардит, гемолитическая анемия, лейкопения, тромбоцитопения, а также типичная сыпь на лице (в области скуловых дуг и спинки носа — «бабочка»). Антитела к клеточным ядрам могут определяться в высоких титрах (1:1000), а при активном процессе обычно имеются антитела к двухспиральной ДНК. Возможно также обнаружение антител к оболочке эритроцита, что ведет к гемолитической анемии с положительной реакцией Кумбса, антител к лейкоцитам, что ведет к лейкопении, антител к тромбоцитам, ведущих к тромбоцитопении. У больных в активной фазе болезни обычно выявляется сниженный уровень комплемента (С3 и С4). Повышенные количества иммунных комплексов в крови с отложением их в клубочках почек отчасти объясняет механизм поражения почек при этой патологии. Исследование функции лимфоцитов не вносит существенного вклада в определение тактики ведения этой болезни.

В целом во время беременности данное состояние не становится более тяжелым, хотя риск обострения болезни в послеродовом периоде, особенно в первые его 8 нед, известен. Хотя общезвестен также риск смерти матери от волчаночного нефрита, нет никаких оснований полагать, что искусственный аборт оказывает какое-либо влияние на развившиеся изменения в почках. Поражение плода имеет разные проявления. Частота самопроизвольного выкидыша повышена на 20—30%, повышается также частота преждевременных родов и внутриутробной задержки роста плода, а также внутриутробной смерти плода, полной врожденной блокады сердца, фиброза эндо- и миокарда, а также (временных) кожных проявлений волчанки.

Ревматоидный артрит

Ревматоидный артрит — хроническое воспалительное заболевание суставов, поражающее до 3% населения. Ревматоидный фактор — один из иммуноглобулинов, обычно класса IgM, — легко выявляется методом агглютинации покрытых иммуноглобулином латексных частиц. Однако эта проба не имеет диагностического значения; более того, отсутствие ревматоидного фактора в сыворотке еще не исключает ревматоидного артрита.

Во время беременности у большинства больных отмечается уменьшение выраженности симптомов. Плод поражению не подвергается (IgM не проникает через плаценту).

Идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура (ИТП)

Это состояние связано с выраженным снижением числа тромбоцитов в крови и наличием нормального или гиперпластического костного мозга с нормальными или повышенными количествами мегакариоцитов, обычно в сочетании с тенденцией к

кровоточивости. У взрослых болезнь начинается незаметно и носит хронический характер. Антитела к тромбоцитам определяются с помощью разных методик.

Беременность обычно не оказывает вредного влияния на течение ИТП, однако возможны обострения, требующие терапии стероидными гормонами и реже спленэктомии. С ИТП, однако, связаны значительные цифры потерь плода — самопроизвольного выкидыша (7—23%) и перинатальной смертности (10—20%). Важным является риск развития кровоизлияния в мозг во время родов; определение содержания тромбоцитов в венозной крови кожи головки плода во время родов может выявить группу повышенного риска развития кровоизлияния. У некоторых детей развивается неонатальная тромбоцитопения, особенно в тех случаях, когда количество тромбоцитов у матери во время родов ниже 50 000 в 1 мм³, или при выявлении антител.

Болезнь Грейвса

При этом состоянии имеется избыточная продукция тиреоидного гормона, что обычно связано с диффузной гиперплазией щитовидной железы; оно развивается в 4—5 десятилетиях жизни. Лабораторный диагноз ставится на основании выявления повышенного уровня белковосвязанного йода, тироксина и 3-йодтирониона, а также сниженного содержания холестерина в сыворотке крови. Для гистологической картины болезни характерна гиперплазия, которая может быть диффузной или нодозной или одиночная аденома.

Обнаружен иммуноглобулин, способный связываться с оболочками тиреоидных клеток (так называемый тиреоидный стимулятор длительного действия, ТСДД); он может стимулировать функцию тиреоидной клетки. При болезни Грейвса обнаруживается и другой иммуноглобулин («защитник» ТСДД). Иммунофлюоресцентным методом определяются антитела к микросомной тиреоидной фракции.

У ребенка в таких случаях возможны проявления неонатального тиреотоксикоза, основными чертами которого являются тахикардия, отсутствие прибавки массы, понос и, возможно, экзофтальм на фоне повышенной нервной возбудимости.

Аутоиммунная гемолитическая анемия

Аутоиммунная гемолитическая анемия, вызванная антителами теплового типа, — пример аутоиммунной болезни с ухудшением во время беременности. После родов наступает частичная или полная ремиссия. При этом состоянии отмечается повышенная частота мертворождения и гибели новорожденного. Это редкое состояние необходимо отличать от других причин гемолитической анемии с положительной реакцией Кумбса.

Злокачественная миастения

Это аутоиммунное заболевание приводит к нарушению нейромышечной проводимости и связано с антителами к поперечно-полосатой мышце, антинуклеарными и антигиреоидными антителами, а также, в частности, с антителами к ацетилхолиновым нейрорецепторам. Примерно у половины беременных отмечается ухудшение клинического состояния. Повышается частота самопроизвольного аборта и смерти новорожденного. У детей, родившихся у больных матерей, иногда развивается неонатальная форма миастении, которая длится 2—6 нед. Смертность, по имеющимся данным, составляет 11%.

Прогрессирующий системный склероз (склеродермия)

Ухудшение клинического состояния происходит примерно у $\frac{1}{3}$ больных. Отмечено повышение частоты невынашивания, мертворождения, преждевременных родов, а также перинатальной смертности.

Периартериит узелковый

Это редкое многосистемное заболевание с некротизирующим васкулитом малых или средних артерий; оно приводит к клиническому состоянию, сходному с поздним токсикозом. В послеродовом периоде возможна смерть в результате сердечной или почечной недостаточности, однако нет данных о том, что болезнь в этих случаях поражает детей, родившихся живыми.

Иммунный ответ у плода и новорожденного

Формирование иммунного ответа

Первые морфологически различные лимфоциты появляются в вилочковой железе к 7 нед беременности (Т-клетки), способность реагировать на ФГА развивается к 14 нед. Созревание вторичной лимфоидной системы происходит только после 20 нед беременности и, при отсутствии внутриутробной инфекции, герминальный центр развивается только после рождения. Лимфоциты начинают определяться в периферической крови плода к 7 нед беременности, к 12 нед достигают уровня 1000 лимфоцитов в 1 мм^3 , максимальный прирост их количества ($10\,000$ в 1 мм^3) приходится на 20—25 нед беременности.

Синтез иммуноглобулинов начинается в 9 нед беременности. Продукция плодом IgM и IgA отчетливо определяется после 17 нед беременности. IgG имеет в основном материнское происхождение, достигая к 15—16 нед 5—8% от уровня в организме матери. После 22 нед уровень IgG начинает стремительно возрастать, достигая пика в 26 нед. При доношенной беремен-

ности уровень IgG в крови пуповины примерно на 10% превышает таковой в плазме крови матери. Синтез комплемента определяется уже в очень ранние сроки беременности (около 5,5 нед). Пассивный переход комплемента через плаценту происходит лишь в очень незначительных количествах.

Иммунная система при рождении

Уровень иммуноглобулинов при рождении представлен в табл. 77. После рождения уровень IgG падает с периодом полураспада около 7 нед, а IgG материнского происхождения исчезает из крови ребенка к 5 мес жизни. Содержание IgM и IgA после рождения повышается и достигает нормальных значений соответственно к 2 и 10 годам. Секреторный IgA в слюне достигает уровня, свойственного взрослому, к 6—8 нед после рождения. Определение содержания IgM и IgA в крови пуповины имеет существенную ценность как критерий внутриутробной инфекции, причем повышение уровня IgM может быть единственным указанием на нее. В исследованиях последних лет установлено, что содержание IgA, определяемое в амниотической жидкости, хорошо коррелирует с инфекцией, особенно с кандидозом. Повышение уровня IgE связывают с атопической болезнью в первый год жизни.

Т а б л и ц а 77. Уровень иммуноглобулинов в крови пуповины

	Средний \pm SD	Предел колебаний	Уровень у взрослого
IgG	1161 \pm 594	700—1500	7500—18000 мг/л
IgM	10,8 \pm 5,8	0—22	450—1500 мг/л
IgA	2 \pm 1	0—15	1000—4000 мг/л
IgE	40 нг/мл	—	2000—3000 нг/л

Уровень комплемента у новорожденного составляет 50—90% от нормального содержания у взрослого человека (табл. 78). В амниотической жидкости он не определяется.

Клеточный иммунный ответ при рождении. Число лимфоцитов при рождении ($3\text{--}5 \times 10^9/\text{л}$) к 10-му дню жизни увеличивается приблизительно до $6 \times 10^9/\text{л}$. Соотношение клеток Т и В не отличается существенно от такового у взрослого человека (отношение Т:В=3:1). Функция лимфоцитов по таким параметрам, как стимуляция ФГА, цитотоксическая способность, специфическая реакция на антиген, продукция интерферона, способность создавать реакцию «трансплантат против хозяина», не отличается от функции клеток взрослого человека. Лимфоциты характеризуются повышенным синтезом ДНК, но сниженной способностью к стимуляции митогеном арахиса (МА) или поддержанию кожной реакции гиперчувствительности за-

Таблица 78. Уровень комплемента у плода и новорожденного

Белок	Молекулярная масса	Подвижность при электрофорезе	Уровень в сыворотке крови пуповины при доношенной беременности, мг/л (% от уровня матери)	Содержание у матери (мг/л)	Сроки появления у плода	Место синтеза
C1q	400 000	γ_2	180	160	~20 нед	Макрофаги Селезенка Кишечный эпителий
C1z	180 000	β	100			
C1s	80 000	α	110			
C2	117 000	β_1	25(50%)	1400—1800	~9 нед	Макрофаги печени Клетки печени
C3	180 000	β_2	1300(50%)			
C4	206 000	β_1	430—640 (50%)			
C5	180 000	β_1	80(50%)	100—120	~5 нед	Печень, селезенка ? ? печень
C6	110 000	β_2	70(50%)			
C7	95 000	β_2	50 (60—70%?)			
C8	163 000	γ_1	80(50%) 230	1800		?
C9	79 000	α	(10—25%)			

медленного типа и отторжения кожного трансплантата. Их фагоцитарная функция не изменена, а бактерицидная способность лишь немного снижена. Нейтрофильные клетки отличаются некоторым снижением подвижности и хемотаксической реакции по сравнению с клетками у взрослого человека.

Наследственные иммунодефицитные нарушения

В литературе описан ряд редких иммунодефицитных нарушений, затрагивающих либо систему образования антител, либо клеточную иммунную реакцию, либо и то, и другое. Их классификация дана в табл. 79. Большинство этих нарушений связано с тенденцией к респираторным инфекциям, обычно в первые 6 мес жизни. Более подробно об этих состояниях можно узнать в указанных ниже обзорах последних лет.

Приобретенный иммунный дефицит у новорожденного

Ряд состояний связывают с приобретенным подавлением иммунитета у новорожденного. Ниже перечислены наиболее серьезные из них: 1. Недоношенность: у недоношенных детей уровень иммуноглобулинов ниже, чем у доношенных. 2. Тяжелые инфекции. 3. Хирургические вмешательства: анестезия временно подавляет иммунный ответ. 4. Наличие в крови материнских антител, в частности после переливания крови, может снизить синтез новых антител плодом. 5. Гипербилирубинемия.

Т а б л и ц а 79. Генетические дефекты, поражающие иммунную систему новорожденного

Нарушение	Клинические проявления
Антителообразующие клетки	
Преходящая гипогаммаглобулинемия	Тенденция к респираторным инфекциям
Гипогаммаглобулинемия, сцепленная с X хромосомой	У мальчиков — рецидивирующие врожденные инфекции к 5—6 мес
Обычная переменчивая иммунная недостаточность	Тенденция к инфекциям к 15 годам
Избирательная недостаточность IgA	Возможна норма, синусолегочные инфекции и аллергические заболевания
Иммунодефицит Т-клеток	
Врожденная аплазия вилочковой железы (синдром Ди Георге)	Лимфопения, тенденция к вирусным, бактериальным и др. инфекциям
Хронический слизисто-кожный кандидоз	Хронические инфекции слизистых оболочек, кожи, ногтей, гипопаратиреоз
Сочетанный иммунодефицит В- и Т-клеток	
Тяжелая сочетанная иммунная недостаточность	Лимфоцитопения, тенденция к инфекции к 6 месяцам
Клеточный иммунодефицит с нарушением синтеза иммуноглобулинов (алимфоцитоз)	
Иммунная недостаточность с атаксией и телеангиэктазией	Рецидивирующие синусолегочные инфекции, атаксия, телеангиэктазия
Иммунная недостаточность с экземой и тромбоцитопенией (синдром Вискотта — Олдрича)	Экзема, тромбоцитопения у мальчиков
Нарушения, поражающие фагоцитарную систему	
Хроническая гранулематозная болезнь	Сцеплена с X хромосомой: восприимчивость к бактериальным и грибковым инфекциям, выраженная гепатоспленомегалия и лимфаденопатия
Дефицит Г-6-ФД Дефицит миелопероксидазы Прочие нарушения	
Нарушения комплемента	
В литературе описаны случаи дефицита C1, C2, C3, C4, а также более поздних компонентов комплемента	

Иммунный ответ у недоношенных и гипотрофичных детей

У недоношенных детей по сравнению с доношенными отмечается значительное снижение уровня CH_{50} , СЗ, С4, С1q, фактора В и пропердина (табл. 80). Однако между детьми с гипотрофией и детьми с нормальной массой тела значительных различий нет.

Таблица 80. Иммунный ответ у детей с гипотрофией

Проба	Результаты	Проба	Результаты
IgG	Снижен или нормален	Опсоническая активность	Ослаблена
IgM	Повышен	Кожная десенсибилизация	Снижение реакции
Комплемент	Снижен	ДНХБ	
Т-клетки	Снижены	Лимфоидные органы	Размеры тимуса и селезенки уменьшены
Трансформация ФГА	Нормальная или понижена		
Фагоцитоз	Нормальный		

Можно установить достоверную корреляцию между массой при рождении или гестационным возрастом и уровнями CH_{50} , СЗ, С4, С1q. Однако они не коррелируют с пропердином или фактором В; последние компоненты также не коррелируют с возрастом после рождения.

У детей с подтвержденной бактериальной инфекцией уровень комплемента снижен вследствие активации системы комплемента и примерно у 50% больных определяются продукты расщепления СЗ. Активация альтернативного пути биосинтеза (о чем свидетельствует наличие продуктов расщепления фактора В) отмечается, в частности, у детей с вирусными инфекциями.

Диагностика иммунологических нарушений при беременности и у новорожденного

При клиническом подозрении на иммунодефицит постановке диагноза помогает лабораторное исследование конкретного иммунологического дефекта. Назначение тех или иных анализов будет зависеть от клинических обстоятельств, но в целом показаны следующие пробы.

Полный анализ крови

Возможно выявление снижения абсолютного числа лимфоцитов, признаков инфекции по содержанию нейтрофилов, изменений количества или морфологии тромбоцитов.

Серологические исследования

1. **Определение иммуноглобулинов.** Определение уровня IgG, IgM, IgA особенно ценно для диагностики иммунодефицитных нарушений. При множественной миеломе имеет место моноклональное повышение уровня одного иммуноглобулина. Внутритрурные инфекции сопровождаются повышением уровня IgM.

2. **Имуноэлектрофорез** используется для определения изменений концентрации различных компонентов, включая моноклональное повышение иммуноглобулинового компонента.

3. **Анализ на аутоантитела** необходим для диагностики аутоиммунных нарушений. Если исходный анализ дает положительный результат, показаны специфические пробы на антитела к ДНК, к внутреннему фактору.

4. **Определение компонентов комплемента.** Количественное определение различных компонентов, в частности С3, С4. Снижение их уровня обычно бывает связано с активным иммунологическим процессом.

Клеточная иммунология

1. Подсчет Т- и В-клеток особенно важен при дифференциальной диагностике различных видов иммунодефицитных нарушений.

2. **Тест клеточной функции**, например, стимуляция с помощью ФГА, стимуляция с помощью гемагглютинина арахиса. Снижение функции может явиться врожденным или приобретенным дефектом лимфоцитов.

3. **Тест нейтрофильно-фагоцитарной функции**, например, реакция подавления миграции, проба на заглатывание и усвоение бактерий или кандид.

4. **Тесты иммунологической функции *in vivo*.** Стимуляция пациента специфическими антигенами, например, стрептокиназой или стрептодорназой, туберкулиновым антигеном, имеет особую ценность при проверке специфического или системного снижения иммунореактивности.

5. **Исследование тканевого биоптата.** В определенных обстоятельствах может потребоваться анализ тканей на наличие признаков иммунологической реакции. Особенно ценно исследование биоптата почки с целью выявления отложения иммуноглобулинов и комплемента. С этой же целью легко брать на исследование пробы из кожных поражений.

Иммунологические и микробиологические аспекты грудного вскармливания

Фекальная флора у детей, получающих грудное молоко, значительно отличается от таковой у детей, вскармливаемых искусственными смесями из коровьего молока. У последних

быстро развивается кишечная флора, сходная с таковой у детей более старшего возраста; в ней преобладают грамотрицательные бациллы, бактероиды и кишечная палочка, а также содержатся клостридии. Флора детей на грудном вскармливании, напротив, содержит преимущественно грамположительные бактерии, в основном лактобациллы и бифидобактерии. Полагают, что это связано с составом женского молока, содержащего высокую концентрацию лактозы и низкие концентрации белка и фосфатов. Брожение лактозы продуцирует кислоту с плохими буферными свойствами (из-за низкого уровня фосфатов). Создающееся в результате низкое значение рН подавляет рост кишечной палочки и бактероидов, но идеально для роста лактобацилл и т. п. Кроме того, в женском молоке выявлен «фактор поддержки роста *Lactobacillus bifidus*».

Эти основные различия в составе фекальной флоры детей на грудном и искусственном вскармливании связаны также с хорошо известными различиями в их восприимчивости к ряду инфекций, особенно желудочно-кишечного тракта. В тех странах, где диарея носит эпидемический характер и является частой причиной смертности и заболеваемости среди детей ран-

Таблица 81. Состав грудного молока

Тип вещества	Молозиво	После 1-й нед жизни
Белки (г/л)	20	15
Жиры (г/л)	10	30
Калории (К/кал/л)	600	600
Лактоза (г/л)	55	60
Натрий (мэкв/л)	19	9
Железо (мг/л)	0,6	0,4
Иммуноглобулины:		
IgG (мг/сут)	50	25
IgA (мг/сут)	1000	1000
IgM (мг/сут)	70	10—30
IgD	след.	—
Клетки:		
Макрофаги/мм ³	2000	
Полиморфы/мм ³	500	
Лимфоциты/мм ³	250	
Эпителальные клетки	редк.	
Общее клеточное содержание/мм ³	3000	
Другие вещества:		
Лизоцим, мг/сут	50	60
Лактоферрин, мг/сут	1000	2000

него возраста, дети, получающие грудное молоко, заболевают редко, по крайней мере до отнятия от груди. Во-первых, у них меньше опасность контакта с потенциально патогенными микроорганизмами, попадающими в молоко и другую пищу. Однако более важным фактором является наличие в женском молоке большого количества защитных антимикробных факторов. О них речь пойдет ниже (табл. 81).

Иммуноглобулины

Ежедневно с женским молоком выделяется до 5 г иммуноглобулинов. Их концентрация снижается с 50 мг/мл в молозиве до около 1 мг/мл через несколько дней по мере увеличения объема продукции молока. В большинстве своем иммуноглобулины грудного молока состоят из секреторного IgA (Sc IgA), димера IgA, соединенного полипептидом, получившим название секреторной детали; IgM и IgG представлены в гораздо меньших количествах. Секреторный IgA продуцируется в молочной железе и обладает относительной резистентностью (по сравнению с IgA сыворотки) к деградации под действием кислоты и протеолитических ферментов. В первые 24—48 ч жизни всасывание иммуноглобулина из желудочно-кишечного тракта ребенка минимально, но он оказывает местное действие, предотвращая прикрепление патогенных микроорганизмов к кишечному эпителию и повышая активность других антимикробных факторов, в частности фагоцитов, а также — в соответствующих случаях — нейтрализуя токсины. Значительная часть поступившего секреторного IgA выделяется с калом ребенка в неизменном виде.

В молоке выявлен целый ряд специфических антител, многие из которых, по-видимому, не имеют значения для новорожденного. Однако некоторые антитела, особенно антитела против патогенных микроорганизмов желудочно-кишечного тракта, присутствуют в молоке в гораздо более высоких концентрациях, чем в сыворотке крови, или даже присутствуют в молоке тогда, когда в сыворотке они не определяются. По имеющимся данным, секреторный IgA продуцируют сенсibilизированные антигеном клетки плазмы, полученные из предшественников, стимулированных воздействием антигена в пищеварительном канале и, возможно, в лимфоидной ткани бронхов, с которой ткань молочной железы функционально очень близка. К основным специфическим антителам, отвечающим, по всей видимости, за снижение инфекционной заболеваемости, относятся антитела против *E. coli* (соматический и капсулярный антиген и энтеротоксин), *V. cholerae*, сальмонелл и шигелл, ротавируса, энтеровирусов (включая полиовирус) и респираторных синцициальных вирусов. Женское молоко содержит также антитела к таким аллергенам, как белок коровьего молока, которые

успешно уменьшают воздействие белка на ребенка во время отнятия от груди, а также способствуют ослаблению последующих аллергических реакций.

Клеточные компоненты

В женском молоке содержится 10^5 — 10^7 клеток в 1 мл; большинство клеток — фагоциты с преобладанием макрофагов и меньшими количествами полиморфноядерных лейкоцитов. Около 10% составляют лимфоциты (Т и В). Функции этих многочисленных макрофагов понятны не полностью, но они, видимо, играют важную роль в таких механизмах, как фагоцитоз бактерий, антителозависимая клеточная токсичность зараженных вирусом клеток и продукция монокинов. Они, возможно, также участвуют в синтезе компонентов комплекса лактоферрина, лактопероксидазы и факторов клеточного роста, влияющих на кишечный эпителий ребенка. Кроме того, в результате грудного вскармливания ребенок приобретает некоторый клеточный иммунитет матери, предположительно при посредничестве Т-лимфоцитов.

Клеточный компонент женского молока играет особенно важную роль, определяя защитное действие молока против некротизирующего энтероколита у недоношенных детей. Возбудитель этого заболевания полностью неясен. По-видимому, оно имеет многофакторную природу, включая, как минимум, гипоксическое повреждение стенки кишечника в сочетании с инфекцией. Имеются косвенные данные о роли ряда бактерий, включая клебсиеллы и клостридии, но доказательства участия в процессе одного или нескольких этиологических агентов до сих пор нет.

Другие растворимые антимикробные факторы

В женском молоке выделено несколько разных веществ с разной степенью антибактериальной и антивирусной активности. К ним относятся: 1) лактоферрин, который подавляет рост *E. coli* и *Candida albicans*, снижая содержание доступного этим организмам свободного железа; 2) лактопероксидаза; 3) лизоцим; 4) антистафилококковый фактор (вероятно, липид); 5) компоненты компонента С3 и С4; 6) фактор поддержки роста *Lactobacillus bifidus*; 7) α_1 -антитрипсин, который, действуя синергически с антиротавирусным секреторным IgA, предотвращает ротавирусную инфекцию путем нейтрализации действия трипсина, усиливающего инфекционность ротавируса.

Иерархия важности этих веществ еще не имеет четкого определения. Вероятно, они действуют синергически с IgA или клеточными компонентами, повышая их активность против ряда потенциально патогенных организмов.

Некоторые из этих антимикробных факторов теряются при хранении сцеженного молока, ценность которого, таким образом, снижается. Замораживанием удается сохранить растворимые факторы и предотвратить размножение загрязняющей флоры, но при этом разрушаются все клеточные компоненты. Кипячение не только уничтожает клетки, но и большую часть комплемента иммуноглобулинов и других растворимых факторов. С другой стороны, после легкой пастеризации сохраняется существенная часть большинства гуморальных факторов, хотя клеточные компоненты разрушаются.

Возможные вредные воздействия грудного молока

Передача инфекционных микроорганизмов

Известно, что ряд вирусов выделяется с грудным молоком, но в целом кормление грудью играет, наверное, минимальную роль в восходящей передаче инфекции по сравнению с другими путями. Цитомегаловирус и вирус гепатита В выделяются с молоком у большинства хронически больных женщин. Ряд других вирусов, таких как вирусы краснухи и свинки, могут выделяться с молоком в острый период инфекции и некоторое время после него.

Бактерии в грудном молоке обычно ограничены кожной флорой (*Staphylococcus epidermidis* и дифтероиды), но иногда даже при отсутствии мастита из молока выделяют потенциальные возбудители, такие как *Staph. aureus* и стрептококки группы В.

Сцеженное грудное молоко загрязняется разными микроорганизмами (обычно это *Staph. aureus* и грамотрицательные бациллы) с рук, молокоотсоса или посуды, но размножение этих организмов подавляется, если свежее молоко хранится при комнатной или более низкой температуре недолгое время (от 6 до 12 ч). Разогретое сцеженное молоко теряет это подавляющее свойство, и если оно вновь заражается после подогрева, бактерии быстро размножаются.

Лекарственные препараты

Многие лекарства, принимаемые матерью, переходят к ребенку, хотя очевидные признаки нежелательного действия на ребенка обычно не отмечаются. К таким лекарствам относятся йодиды, тиоурацил, хлорпромазин, карбонат лития, диазепам, алкалоиды спорыньи, антибиотики, включая хлоромитетин, тетрациклин, антимагметболиты, радиоактивные препараты и антикоагулянты. За исключением радиоактивных препаратов и

антиметаболитов, абсолютного противопоказания к назначению этих препаратов матери по показаниям не существует.

Антикоагулянты можно назначать родильнице с осторожностью. Оральные антикоагулянты попадают в молоко в небольших концентрациях, однако осложнения у ребенка отмечаются лишь в очень редких случаях (например, кровоизлияние в мошонку после приема матерью фениндиона). Гепарин не выделяется в молоко. В случаях недостаточности Г-6-ФД у ребенка лекарства матери следует назначать с особой осторожностью во избежание развития у него гемолиза.

Пестициды в грудном молоке

Некоторые пестициды, включая производные органического хлора, поступающие из овощей и молочных продуктов, курение, а также использование в доме аэрозолей создают в грудном молоке достаточно высокие уровни вредных веществ, которые переходят к ребенку и могут вызвать острое отравление или хроническое повреждение печени. Обычно уровень, определяемый в липидах молока, находится ниже установленного ВОЗ предела в 0,1 части на 1 000 000.

Желтуха, вызванная грудным молоком

Это состояние развивается у 0,5—2% детей, находящихся на грудном вскармливании. После 3-го дня жизни наблюдается гипербилирубинемия, причем максимальный уровень билирубина сыворотки приходится на 7-й—12-й день; желтуха при продолжении кормления грудью длится 3—10 нед. Если кормление грудью прекратить или перевести ребенка на молоко от другой женщины, уровень билирубина быстро падает в течение недели. Риск развития подобной патологии при последующих родах и кормлении составляет 70%.

Причина этого состояния заключается в наличии прегнант-III(α), 20(β)-диола, который подавляет глюкуронилтрансферазу печени — фермент, необходимый для соединения билирубина с глюкуроновой кислотой. Не исключено, однако, что в «вызывающем желтуху молоке» отсутствует фактор, подавляющий в норме поглощение билирубина из кишечника.

Список литературы

- Baines M. G., Millar K. G., Mills P. Studies of complement levels in normal human pregnancy. — *Obstet. and Gynec.*, 1974, 43, 806—810.
Gallery E. D., Rajfos J., Gyory A. Z., Wells J. V. A prospective study of serum complement (C3 and C4) levels in normal human pregnancy. Effect of the development of pregnancy-induced hypertension. — *Aust. and N-Z J. Med.*, 1981, 11, 243—245.

- Hsieh C., Cauchi M. N.* Platelet and complement changes in preeclampsia. — J. Obstet. and Gynec., 1983, 3, 165—169.
- Kitzmilller J. L., Stoneburner L., Yelenosky P., Lucas W. E.* Serum complement in normal pregnancy and preeclampsia. — Amer. J. Obstet. Gynec., 1973, 117, 312—315.
- Rose N. R., Friedman H. (Eds)* Manual of clinical immunology, p. 359—371. Washington, D.C. American Society for Microbiology, 1980.
- Tedder H. S., Nelson M., Eisen V.* Effects on serum complement of normal and preeclamptic pregnancy and of oral contraceptives. — Brit. J. Exp. Path., 1975, 56, 389—395.
- Cauchi M. N.* Obstetric and Perinatal Immunology. Edward Arnold, London, 1981.
- Jones W. R.* Tissue-specific autoimmune diseases in pregnancy. — Clin. Obstet Gynec., 1979, 6, 473, 491.
- Kitzmilller J. L.* Autoimmune disorders: maternal, fetal, and neonatal risks. — Clin. Obstet. Gynec., 1978, 21, 385—396.
- Levy D. L.* Fetal-neonatal involvement in maternal autoimmune disease. Obstet. — Gynec. Survey, 1982, 37, 122—127.
- Plauche W. C.* Myasthenia gravis in pregnancy: an update. — Amer. J. Obstet. Gynec., 1979, 135, 691—697.

Клиническая патология при позднем токсикозе беременных

М. Н. КОЧИ (M. N. CAUCHI)

Введение

Ни одно из нарушений не связано с беременностью так тесно — и в то же время не изучено так мало, — как поздний токсикоз. Хотя его клинические признаки, биохимические проявления и гистопатологические изменения в различных органах хорошо известны, оказалось очень трудно разобраться, какие факторы связаны с этиологией этого состояния, а какие являются лишь вторичными проявлениями повреждения различных тканей. Большинство изменений свертывающей, гематологической, биохимической и иммунологической систем являются поздними проявлениями токсикоза и представляют собой лишь реакцию на длительное повреждение сосудов плаценты, почек и других тканей. Поэтому данные изменения вряд ли прольют свет на этиологию позднего токсикоза; в лучшем случае они могут служить полезными показателями тяжести процесса.

Важно учитывать тот факт, что перечисленные системы действуют не в отдельности, а в тесной взаимосвязи. Основные системы составляют ряд каскадов, в которые входят свертывающая и противосвертывающая система, фибринолитическая система, а также системы калликреин-кинина, комплемента, простагландинов и ренин-ангиотензина. Любое изменение в любой из систем вызывает выраженное изменение и в других системах. Выраженное уменьшение одного из субстратов приведет к комплексаторной подстройке под компоненты других каскадов. Эти изменения в конечном счете приведут к явным биохимическим и гематологическим сдвигам, характерным для позднего токсикоза.

Ниже дано краткое описание этих каскадов с перечислением параметров диагностики позднего токсикоза.

Система калликреин-кинин

Продуцирование брадикинина

Брадикинины синтезируются из высокомолекулярного кининогена (ВМ КГН) под действием калликреина, плазмина или трипсина (рис. 41). Образование кинина происходит почти во всех

жидких средах организма, включая кровь, лимфу, мочу, слюну и пищеварительный тракт. В норме кинины синтезируются в количествах, измеряемых микрограммами, однако при патологических состояниях их уровень может увеличиваться в 1000 раз, что приводит к истощению предшественников (например, ВМ КГН). При острых нарушениях (острый панкреатит или острый инфаркт миокарда) этот процесс развивается стремительно, при более хронических состояниях он растягивается на несколько дней.

У кининов очень короткий период полураспада, равный 30—45 с. Он определяется действием кининазы, из которых кининаза I является специфическим ферментом, расщепляющим основное С-окончание кинина, а также и других пептидов с основным С-окончанием, в том числе фибринопептидов и анафилотоксинов. Кининаза 2 — второй и, возможно, более важный фермент, так как она идентична с системой превращения ангиотензина R_i, обеспечивая таким образом связь между калликреин-кининовой и ренин-ангиотензиновой системами. Она также расщепляет энкефалины (т. е. принимает участие в метаболизме эндорфинов). Эти кининазы локализуются в кровеносных сосудах, в первую очередь на мембранах эндотелиальных клеток, а также на щеточном барьере, выстилающем

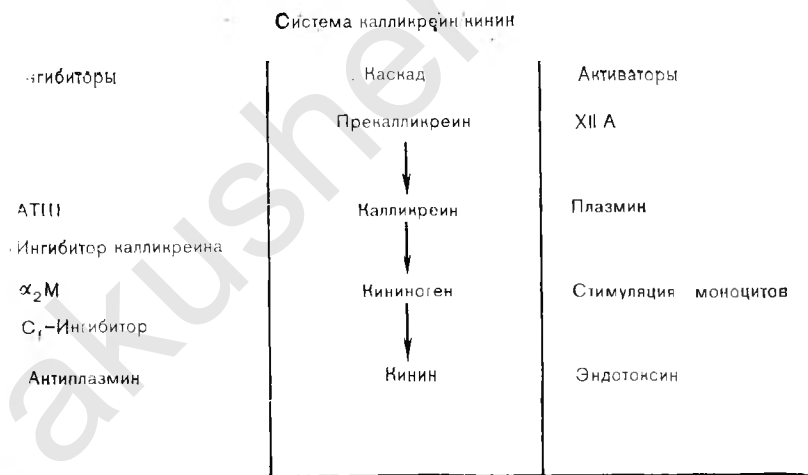


Рис. 41. Этот и последующие рисунки иллюстрируют, во-первых, наличие каскада с неактивными предшественниками в плазме крови, которые, проходя через несколько промежуточных стадий, приводят к образованию активного вещества, в данном случае кинина. Во-вторых, они подчеркивают тот факт, что данные каскады активизируются рядом факторов, включая, в частности, фактор ХПА, плазмин, продукты стимуляции моноцитов, а также эндотоксин; эти факторы действуют на различных уровнях каскада, что приводит к образованию активных продуктов. В-третьих, наличие ингибиторов, как специфических (например, ингибитор калликреина), так и широкого спектра действия (например, α_2 -макроглобулин), держит настоящую систему под контролем.

проксимальные отделы канальцев почки, и клетках слизистой оболочки пищеварительного тракта.

Ряд факторов играют важную роль в активации прекалликреин-кининовой системы. Фактор XII (фактор Хагемана), β -глобулин с молекулярной массой 90 000 и первый фактор внутренней свертывающей системы, превращается в свое активное производное XIIa под воздействием отрицательно заряженной чужеродной поверхности, например, базальных мембран. Затем это производное активирует прекалликреин, который в свою очередь образует фермент калликреин. Калликреин поглощает кининоген, в результате чего высвобождается пептид брадикинин. Один из фрагментов активизированного фактора XII, а именно фактор XII F (молекулярная масса 30 000), обладает гораздо большим потенциалом активации прекалликреина и образования калликреина (и плазмина).

Функция кининов

Кининам приписывают целый ряд действий. Первоначально наиболее очевидные эффекты кинина объясняли его прямым действием, относя к ним вазодилатацию, увеличение объема кровотока, повышение проницаемости сосудов, а также развитие отека и болей. В последнее время установлено, что кинины действуют в первую очередь путем взаимодействия с ренин-ангиотензиновой и простагландиновой системами. Кинины активизируют фосфолипазу A, превращая ее в арахидоновую кислоту и, следовательно, усиливая синтез простагландинов. Усиленное образование ПГЕ₂ приводит к увеличению продуцирования проренина и, следовательно, к активизации ренин-ангиотензиновой системы. Усиленная продукция ПГF_{2 α} (сильного венозного вазоконстриктора) и соответственно увеличенная продукция ПГI₂ (артериального вазодилататора) может привести к усиленному расширению артерий и сужению вен и, следовательно, к возможному развитию отека. Продуцированию кинина приписываются также такие действия, как изменение абсорбции и секреции ионов кальция и натрия и повышение усвоения и метаболизма клеточной глюкозы клетками слизистой оболочки кишечника, спермы и миокарда. Это последнее действие опосредовано также через повышенный метаболизм простагландинов.

Система калликреин-кинин во время беременности и при позднем токсикозе

При гипертонической болезни продукция калликреина повышена. Калликреин активизирует плазминоген, превращая его в плазмин, и, таким образом, стимулирует фибринолиз. Калликреин может также активизировать ренин. Однако точная роль этих веществ в развитии отека и высокого артериального давления при позднем токсикозе не установлена.

Роль простагландинов при физиологической беременности и позднем токсикозе

Исследования в области физиологии и фармакологии простагландинов в последние годы пережили бурный рост, так что подвести им итог на нескольких страницах почти невозможно. В настоящем обзоре мы ограничимся анализом роли простагландинов плазмы крови при физиологической беременности и беременности, осложненной поздним токсикозом, а также взаимодействия между простагландиновыми продуктами и другими взаимосвязанными системами — калликреин-кининовой, свертывающей и фибринолитической.

Метаболизм арахидоновой кислоты

В литературе имеются подробные обзоры о метаболизме простагландинов из их предшественников. Как видно из рис. 42, фосфолипиды метаболизируются в арахидоновую кислоту, из которой под действием циклооксигеназы образуются циклические эндопероксиды. В процессе продуцируется ряд промежуточных веществ (PGG_2 , PGH_2) со сравнительно коротким периодом полураспада — около 5 мин. Под действием простагландинсинтазы из них образуются PGE_2 , $\text{PGF}_{2\alpha}$. К другим важным метаболитам синтеза простагландинов относятся PGI_2 (простациклин), который гидролизуется в 6-кето- $\text{PGF}_{1\alpha}$, и тромбоксан A_2 с периодом полураспада в 30 с.

Хотя метаболизм арахидоновой кислоты может породить разные классы простагландинов, дифференцированные клетки организма способны избирательно синтезировать тот или иной из этих простагландинов. Например, эндотелиальные клетки сосудистой стенки как артерий, так и вен чрезвычайно продуктивно метаболизируют эндопероксид простагландина в простациклин, так как фермент, необходимый для этой реакции (простациклинсинтаза), находится в высокой концентрации на поверхности интимы и неуклонно снижается по направлению к поверхности адвентиция.

Простациклин функционирует в первую очередь как вазодилатор и ингибитор агрегации тромбоцитов. Он также подавляет высвобождение ренина почкой. Не исключено, что недостаточность продуцирования PGI_2 этиологически связана с поздним токсикозом.

Другой важный путь синтеза простагландинов ведет к образованию тромбоксана. В отличие от простациклина тромбоксан — сильный агрегатор тромбоцитов и вазоконстриктор. Основным местом образования тромбоксана являются тромбоциты. При физиологической беременности отмечается повышение уровня тромбоксана B_2 .

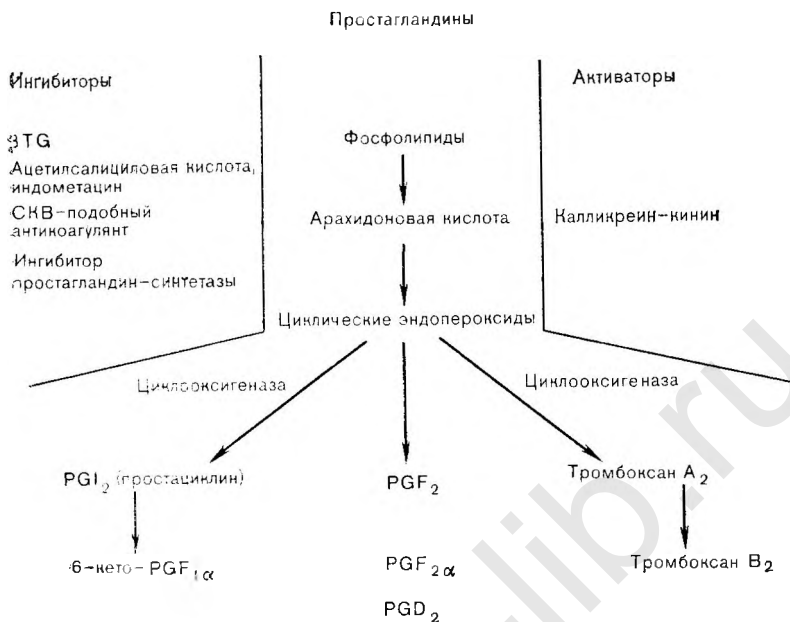


Рис. 42. Продуцирование физиологически активных простагландинов из арахидоновой кислоты.

Следует обратить внимание на продукцию взаимоантагонистичных простагландинов, например, простаглицлина (вазодилатор и ингибитор агрегации тромбоцитов) и тромбоксана (вазоконстриктор и мощный агрегатор тромбоцитов). Активация и угнетение этой системы имеют место на разных уровнях.

Подавление циклооксигеназы

Аспириноподобные препараты подавляют первую ступень метаболизма арахидоновой кислоты, предотвращая образование всех нестабильных промежуточных продуктов (ПГГ₂, ПГН₂, тромбоксана A₂ и простаглицлина), а также стабильных простагландинов, например, ПГЕ₂ и ПГФ_{2α}. Высказано предположение о том, что противовоспалительное, жаропонижающее и болеутоляющее действие аспириноподобных лекарств определяется подавлением образования ПГЕ₂. В последнее время также появилось мнение, что в воспалительном процессе центральную роль играет ПГГ₂.

Матка и простагландины

По имеющимся данным, местный синтез простагландинов способствует развитию самопроизвольной активности матки. ПГЕ₂-подобный материал появляется в жидкости культуры беременной матки крысы, а лекарства, подобные ацетилсалицило-

вой кислоте, и индометацин подавляют активность матки и синтез простагландинов. In vivo простагландины играют роль в развитии родовой деятельности. Родовую деятельность можно подавить индометацином или аспирином; у животных в эксперименте отмечается задержка начала родов. В ретроспективном исследовании Lewis и Shulman (1973) установлено, что у беременных, принимавших аспирин, продолжительность беременности была на 1 нед больше, чем в контрольных группах. Беременность продолжительностью более 42 нед отмечалась у 42% женщин, принимавших ацетилсалициловую кислоту, и лишь у 3% в контрольных группах. В группе женщин, принимавших препарат, длительность родов была почти в два раза больше (12,1 ч в отличие от 7,1 ч), а кровопотеря достоверно выше.

Простациклин в крови во время беременности

Определение уровня простациклина в крови чрезвычайно затруднено в связи с очень коротким периодом его полураспада. Однако с помощью ряда методов, в том числе газовой хроматографии, масс-спектрометрии, радиоиммуноанализа, можно определить уровень стабильного продукта гидратации простациклина 6-кето-ПГФ₁. Lewis и соавт. (1980) обнаружили, что к концу беременности уровень 6-кето-ПГФ₁ значительно возрастает. Он равен 123 пг/мл вне беременности, 131 пг/мл в ранние сроки беременности (до 12 нед) и 244 пг/мл в конце беременности (после 28 нед). В послеродовом периоде содержание его также более высокое (227 пг/мл).

Основные источники простациклина у беременных — малый круг кровообращения, матка, плацента, включая плодный пузырь (высокое содержание 6-кето-ПГФ₁ наблюдается в амниотической жидкости), и, возможно, сам плод.

Простациклин известен как наиболее сильный из имеющихся ингибиторов агрегации тромбоцитов. Однако тромбоциты все же отличаются большей агрегационной способностью в поздние сроки беременности, несмотря на высокий уровень простациклина, так что значимость этого фактора неясна.

Представляется интересным предположение о том, что гипертензия и токсикоз у беременных связаны со снижением уровня ПГІ₂, обладающего сосудорасширяющим действием. Ряду авторов удалось в последнее время показать, что при позднем токсикозе наблюдается снижение количеств простациклина или его производных в венах плаценты и в крови. Bussolino с соавторами (1980) установили, что при токсикозе продукция ПГІ₂ плацентарными, маточными или подкожными сосудами, определяемая на основании данных о подавлении агрегации тромбоцитов, гораздо ниже, чем при неосложненной беременности. В венах плаценты беременных с токсикозом продуцируется около 11,6 нг/мл ткани ПГІ₂, а в нормальной ткани вен плаценты при неосложненной беременности —

36,2 нг/мл. В маточных сосудах активность ПГІ₂ составила 56,6 нг/мл при токсикозе и 160,7 нг/мл при неосложненной беременности. Другими словами, при позднем токсикозе отмечается значительное снижение продукции ПГІ₂ в сосудах матки, плаценты (и подкожных тканей) по сравнению с контрольными группами беременных и небеременных женщин. Эти данные нашли подтверждение в последних работах нескольких авторов [Downing et al., 1980]. Bodzento с соавт. (1980) установили, что активность ПГІ₂ в амниотической жидкости (по данным измерения подавления агрегации тромбоцитов) при нормальной беременности составляет $8,8 \pm 2$ нг/мл, при токсикозе она снижается до $2,4 \pm 1,0$ нг/мл.

В генезе позднего токсикоза могут играть роль и другие простагландины. Demers и Gabbe (1976) установили, что свойственный нормальной беременности уровень ПГЕ в ткани плаценты ($11 \pm 5,7$ пг/мл) при токсикозе снижается до $2 \pm 0,7$ пг/мл. Уровень ПГФ повышается с 5 пг/мл в плацентарной ткани при физиологической беременности до 25 пг/мл при токсикозе. Учитывая тот факт, что ПГФ обладает сосудосуживающим действием, а ПГЕ — сосудорасширяющим, представляется интересной гипотеза о том, что типичное для токсикоза повышенное артериальное давление, возможно, связано со значительным снижением уровня ПГЕ и соответственно выраженным повышением содержания ПГФ. Интересно также отметить в этой связи, что ПГФ₂ (продукт распада ПГФ) вызывает повышение артериального давления у ягнят. Получены данные [Sellers et al., 1980] о наличии в крови метаболитов ПГФ, в частности 13, 14 дигидро-15-кето-ПГФ. В этой работе указывается, что уровень данного метаболита на протяжении беременности относительно постоянен (около 59 пг/мл), но выраженно возрастает в родах: до 142 пг/мл вначале и 282 пг/мл в конце. Во II периоде родов он доходит до 758 пг/мл. Из этих данных, находящихся в соответствии с данными Johnson с соавт. (1980), следует, что содержание ПГФ само по себе не повышается в значительной степени во время беременности, но, возможно, имеет отношение к родовой деятельности.

В организме плода отмечаются признаки повышенной активности простаглицлина. Ткани из вен пуповины и плаценты человека вызывают гораздо большую активность простаглицлина *in vitro*, чем сосуды взрослого человека. Этим, возможно, объясняется низкое артериальное давление при большом сердечном выбросе у плода.

До сих пор не решен вопрос о том, присутствуют ли ингибиторы простаглицлинов в крови во время беременности и (или) при токсикозе. В плазме крови беременных обнаружен циркулирующий ингибитор синтеза простаглицлина [Vrennecke et al., 1981]; однако в других работах авторам не удалось найти признаков наличия циркулирующего ингибитора продукции простаглицлинов у беременных с токсикозом. Недостаточность

продукции простагландинов (в частности простаглицлина), возможно, является одной из причин позднего токсикоза, но это еще не установлено. Интереснейшее наблюдение о том, что «частота токсикоза у женщин, принимающих во время беременности аспирин, ниже», чем у не принимающих его, требует подтверждения.

Связь простагландина с другими системами

Связь с ангиотензином

Введение здоровым беременным ингибиторов синтеза простагландинов приводит к потере рефрактерности к введению ангиотензина. Как установили Worley с соавт. (1980), для того чтобы вызвать повышение диастолического давления на 20 мм рт. ст. при неосложненной беременности, доза ангиотензина II (АII) должна составлять 20,2 нг/кг/мин. После введения ингибитора простагландинов (25 мг индометацина или 650 мг аспирина перорально каждые 6 ч) аналогичный эффект достигался дозой АII в 7,9 нг/кг/мин ($p > 0,005$). Таким образом, введение ингибитора простагландинов приводит к повышению чувствительности к действию ангиотензина II.

Вызываемое простагландинами сужение сосудов, возможно, опосредовано через механизм цАМФ-цГМФ. Dupham с соавт. (1974) установили, что введение ПГФ_{2α} (вазоконстриктора) сопровождалось повышением концентрации циклического ГМФ в сосудистой ткани, а введение вазодилатора ПГЕ₂, напротив, приводило к повышению циклического АМФ.

Влияние пролактина на сосудистую реакцию, возможно, опосредовано через ПГЕ.

Связь прогестерона с простагландинами

Прогестерон и его производные в поздние сроки беременности обнаруживаются в организме в возрастающих концентрациях. Известно, что прогестерон обладает способностью придавать кровеносным сосудам рефрактерность к вазопрессорному эффекту ангиотензина II. Учитывая тот факт, что эту рефрактерность устраняет индометацин, Worley с соавт. (1980) высказали предположение, что «прогестерон, возможно, модулирует выражение опосредованной простагландином сосудистой реактивности на ангиотензин».

Поздний токсикоз определяется как состояние общего снижения продуцирования простагландинов. Изменения их активности при токсикозе сводятся к повышению концентрации ПГФ_{2α}, низкой концентрации ПГЕ₂, снижению уровня ПГI₂ в плазме крови матери, а также тканях плода и амниотической жидкости, выраженному снижению уровня 6-кето-ПГF_{1α} в плазме крови, снижению продуцирования 6-кето-ПГF_{1α} в арте-

риях пуповины, повышению уровня тромбосана В₂, повышению уровня ингибитора простагландинсинтетазы? (как при физиологической беременности).

Система ренин — ангиотензин при нормальной беременности и беременности, осложненной гипертензией

Система ренин-ангиотензин-альдостерон, очевидно, играет важнейшую роль в развитии гипертензивных состояний при беременности. Как видно из рис. 43, эта система активизируется ренином, протеолитическим ферментом, который образуется в юктагломерулярных клетках почки. Воздействуя на субстрат ренина (ангиотензиноген), он продуцирует сильнейший сосудосуживающий гормон — ангиотензин II (АII). Ренин продуцируется также миометрием и хорионом. Несмотря на имеющиеся методики специфического радиоиммунного анализа, определение ренина и ангиотензина осложняется рядом технических трудностей, что мешает сравнению абсолютных значений их уровней в плазме крови, полученных в разных лабораториях.

При неосложненной беременности отмечается снижение концентрации ренина в плазме периферической крови, хотя его концентрация в плазме крови маточной вены остается высокой. Активность ренина, однако, при физиологической беременности повышается, что обнаруживается уже в I триместре. Содержание субстрата ренина значительно повышается к 20-й неделе беременности, возможно, в результате эстрогенного действия, поскольку такой же эффект отмечается у людей и животных, получающих эстрогены. В результате повышения содержания субстрата ренина и его активности повышается и уровень ангиотензинов. Повышение содержания ангиотензина II носит выраженный характер, причем его пик во II триместре примерно в 3 раза превышает уровень вне беременности.

При позднем токсикозе не отмечается значительного прироста активности ренина по сравнению с нормотензивной беременностью, и в большинстве случаев активность ренина составляет около 50% от уровня при неосложненной беременности. Содержание субстрата ренина при гипертензивных состояниях выражено возрастает. Однако данные о содержании ангиотензина II при позднем токсикозе противоречивы.

Таким образом, еще не установлено, лежит ли в основе токсикоза некое фундаментальное нарушение в системе ренин-ангиотензин. Как показано на рис. 43, эта система тесно связана с другими системами. Калликреин, плазмин и фактор XIIIa могут стимулировать продукцию ренина, воздействуя на неактивный ренин. Кининаза воздействует аналогичным образом на ангиотензин I. Продукция ренина может стимулировать и простагландин.

Система ренин-ангиотензин



Рис. 43. Система ренин — ангиотензин, ее стимуляторы и ингибиторы.

С другой стороны, имеются и ингибиторы этой системы. Деоксикортикостерон подавляет превращение субстрата ренина в ангиотензин. Его содержание повышается в конце физиологической беременности (20 ± 10 нг/мл), а при токсикозе оно снижается примерно до половины уровня, свойственного нормальной беременности. Второй ингибитор этой системы — ангиотензиназа, имеющаяся как в плазме крови, так и в эритроцитах. Она подавляет продукцию ангиотензина II. Однако о динамике этого ингибитора при нормальном течении беременности и гипертензии у беременных мнения расходятся. К другим менее специфическим ингибиторам относятся ингибитор α_2 -трипсина и другие аминокептидазы, некоторые из них высвобождаются в процессе свертывания крови.

Пожалуй, важнее, чем фактический уровень ангиотензинов, физиологическая прессорная реакция на эти гормоны. В процессе неосложненной беременности отмечается пониженная чувствительность к ангиотензину; для того чтобы вызвать одинаковое повышение среднего артериального давления, беременным потребуется доза ангиотензина в 2—3 раза выше, чем небеременным. Женщины при позднем токсикозе, напротив, гораздо более чувствительны к ангиотензину, чем здоровые беременные.

Альдостерон

Повышенное продуцирование ренина-ангиотензина стимулирует повышенную секрецию альдостерона клубочковой зоной надпочечников. При физиологической беременности уровень сек-

реции альдостерона повышается почти в 10 раз по сравнению с таковым вне беременности. Это приводит к «физиологической задержке натрия». При токсикозе же секреция альдостерона снижена или находится в пределах нормы для небеременных. Более того, у беременных с токсикозом антагонисты альдостерона (спироналактон) не вызывают экскреции натрия.

Иммунологические аспекты позднего токсикоза

Иммунологические механизмы занимают видное место среди теорий, призванных объяснить природу позднего токсикоза (табл. 82). В настоящем разделе будут рассмотрены основные изменения в иммунной системе при токсикозе.

Таблица 82. Этиология позднего токсикоза

Вид патологии	Предрасполагающее состояние	Возможный механизм
1. Увеличенная масса плода и плаценты	Многоплодная беременность, водянка плода, диабет, пузырный занос	Повышенное содержание трофобласта в маточных венах и легочных капиллярах
2. Патология плаценты	Инфаркт, «фибриноидный некроз», утолщение базальных мембран, облитерирующий эндартериит, тромбоз и т. д.	Снижение притока крови к плаценте и плоду
3. Антигенное несоответствие между матерью и плодом	1. Несовместимость по группам крови 2. Антигены гистосовместимости 3. Антиген, связанный с Y-хромосомой 4. Прочие антигены плода	Процесс отторжения антигенно «чужеродного плода»
4. Иммунная гиперреактивность матери на антигены плодового типа	Продуцирование иммуноглобулинов, иммунных комплексов	Отложение иммунных комплексов в почке, плаценте, приводящее к гипертензии и протеинурии
5. Иммунная гиперреактивность матери	Отсутствие до беременности контакта со специфическими антигенами человека (предыдущие беременности, антигены спермы, переливание крови)	Сниженная реактивность на фетоплацентарные ткани

Иммунологические изменения как причина позднего токсикоза

В литературе имеется много рассуждения о том, могут ли в действительности иммунологические факторы быть причиной токсикоза. Выдвигается гипотеза о том, что при некоторых

условиях мать дает гиперреакцию на антигены плода, попадающие от плода в ее кровоток. Это взаимодействие каким-то образом приводит к развитию гипертензии и других проявлений токсикоза. Объяснить повреждение сосудов плаценты, почек, систематически ведущее к активации кининов с последующим развитием гипертензии, можно с помощью иммунокомплексного механизма. Другой вариант объяснения — отложение иммунных комплексов в сосудах плаценты и других органов, которое стимулирует процесс свертывания крови и приводит к отложению фибрина, таким образом еще более затрудняя кровоснабжение плаценты и почек. Это в свою очередь порождает рефлекторные гипертензивные изменения. В поддержку этой точки зрения свидетельствует тот факт, что кровеносные сосуды плаценты и почек беременных с токсикозом «выстилают» иммуноглобулины, комплемент (С3, С4) и фибриноген. Для токсикоза характерны субэндотелиальные отложения компонента, IgM и IgG в почках, а между наличием таких отложений и тяжестью заболевания определяется некоторая коррелятивная связь.

Природа этих антител не установлена. В сыворотке крови беременных с токсикозом выявлены антитела, реагирующие с плацентарными составляющими и перекрестно реагирующие с базальной мембраной почки, однако еще не установлено с полной определенностью, что иммуноглобулины, отложившиеся в плаценте и почках, носят специфический характер, а не являются лишь частью неспецифического отложения иммуноглобулинов/комплемента/фибриногена на поврежденной стенке эндотелия.

Относительно наличия повышенного уровня иммунных комплексов в крови беременных с токсикозом мнения расходятся. При токсикозе по сравнению с неосложненной беременностью уровень IgM, IgG и IgD снижен.

Пожалуй, более значительными при токсикозе представляются изменения уровня комплемента (рис. 44). Во время нормальной беременности отмечается значительный прирост уровня комплемента по сравнению с таковым в контрольной группе небеременных женщин. Однако при легкой и умеренно выраженной форме токсикоза у 80% беременных отмечается значительное снижение уровня комплемента. Более того, у беременных с токсикозом значительно снижено содержание ингибитора С1-эстеразы. У беременных установлена обратная зависимость между комплементом (С4) и ингибитором С1-эстеразы.

Учитывая фундаментальную роль, которую играет комплемент в активации вышеописанных каскадов, не удивительно, что при токсикозе в системе комплемента отмечаются выраженные изменения. Труднее, однако, с уверенностью сказать, являются ли эти изменения результатом тонкой настройки и регулировки вследствие изменений в других системах или это коренные, характерные изменения токсикоза.

Рис. 44. Система комплемента с указанием активаторов и ингибиторов.



При токсикозе действуют и другие гуморальные факторы.

Серомукоид обладает иммуноподавляющими свойствами и содержится в повышенном количестве.

Активность подавления ФГА. Сыворотка крови беременных с токсикозом обладает способностью подавлять реакцию трансформации лимфоцитов с ФГА, что указывает на вероятность воздействия неустановленных сывороточных факторов на трансформацию лимфоцитов *in vitro*.

Клеточный иммунный ответ при позднем токсикозе

Отторжение инородного трансплантата может быть опосредовано клеточной реакцией. В частности, при первичном отторжении трансплантированного органа имеются признаки лимфоцитарной атаки, а при реакциях *in vitro* обнаруживается повышение синтеза ДНК лимфоцитами. Анализ лимфоцитарной активности в культуре можно проводить с помощью следующих реакций:

- а) спонтанной лимфоцитарной трансформации и синтеза ДНК;
- б) трансформации после стимуляции митогеном, например, ФГА или гемагглютинином арахиса (pokeweed mitogen);
- в) реактивности материнских лимфоцитов с другими клетками, например, лимфоцитами пуповинной крови или отцовскими клетками.

Однако данные о том, что спонтанная лимфоцитарная трансформация лимфоцитов или синтез ими ДНК *in vitro* при позднем токсикозе беременных всегда будут изменены, отсутствуют. В некоторых исследованиях установлено снижение способности материнских клеток трансформироваться с ФГА. Такой ингибирующий эффект, по-видимому, отражает сниженную активность материнских клеток и независим от сывороточных факторов, поскольку может быть продемонстрирован при наличии как неаутологичной, так и аутологичной сыворотки. Он, однако, не исключает возможности неиммунологического уменьшения клеточного метаболизма в связи с общими биохимическими изменениями в организме. Смешанная лимфоцитарная реакция представляет собой более специфичную пробу, связанную с узнаванием и взаимодействием клеток. В частности, степень активности реакции между лимфоцитами матери и плода или между материнскими и отцовскими клетками является показателем несоответствия двух клеточных типов и зависит от ряда факторов, включая антигены гистосовместимости на поверхности лимфоцитов. Однако у беременных с токсикозом смешанная лимфоцитарная реакция и реакция материнских и пуповинных клеток существенно не отличается от таковой при неосложненной беременности.

Возможная связь с токсикозом других иммунологических факторов

Ряд других взаимодействий типа антиген — антитело иногда рассматривают как имеющие возможное отношение к иммунологическому механизму позднего токсикоза. К ним относятся:

Несовместимость по группам крови

Данные, связывающие частоту токсикоза с групповыми антигенами, носят противоречивый характер.

Антигены гистосовместимости

Антигены гистосовместимости представляют собой сложную массу антигенов на большинстве клеток организма, за исключением эритроцитов. Наличие антигенов HLA на клетках трофобласта бывает снижено или не определяется. Хотя более 90% плодов в действительности несовместимы с матерью, новые данные дают основание предположить, что женщины с привычным невынашиванием и токсикозом обладают большим количеством локусов HLA типов A, B, C, DR, чем этого можно было бы ожидать в случайной выборке.

Антитела HLA

Недавно полученные данные о существовании значительных различий в способности беременных продуцировать антитела к

антигенам HLA требуют дальнейшего изучения. Судя по всему, они поддерживают гипотезу о том, что поздний токсикоз может быть связан со снижением реактивности материнского организма.

Антигены, сцепленные с Y хромосомой

Хотя установлено, что у мужчин, носителей Y хромосомы, на клетках имеется отчетливый Y связанный антиген, данные о том, что женщины, беременные плодом мужского пола, в большей степени подвержены токсикозу, не получили подтверждения.

Сенсибилизация спермой

Учитывая тот факт, что поздний токсикоз развивается у первобеременных женщин, некоторые исследователи высказали предположение, что воздействие спермы (несущей антигены отцовского типа) и последующая иммунологическая реакция на нее оказывают некоторое защитное действие, предотвращая развитие токсикоза.

Переливание крови в анамнезе

Как и при сенсибилизации спермой, воздействие прошлого переливания крови и возможная иммунизация против антигенов HLA с широкой специфичностью обладают, как установлено, защитным действием, снижая частоту развития токсикоза.

Данные о снижении иммунологической реактивности материнского организма при позднем токсикозе

В пользу гипотезы о том, что снижение иммунологической реактивности предрасполагает к токсикозу, свидетельствуют данные о снижении у беременных с токсикозом частоты продукции антител анти-HLA, а также о наличии сниженной активности лимфоцитов в ответ на стимуляцию ФГА. Однако необходимые для подтверждения этой гипотезы проспективные исследования еще не выполнены.

Изменения свертывания крови при позднем токсикозе беременных

Выше обсуждались системы коагуляции и фибринолиза, а также описывались изменения, свойственные физиологической беременности. При токсикозе изменения и коагуляции бывают весьма глубокими; однако «стандартные» пробы свертываемости крови (тромбиновое время, протромбиновое время, акти-

визированное частичное тромбопластинное время, отношение фибриноген/протромбин) могут давать нормальные результаты. Более значимы изменения уровня продуктов деградации фибриногена-фибрина (ПДФ), который увеличен как в сыворотке крови, так и в моче, а также признаки нарушения фибринолитической активности, в том числе снижение уровня плазминогена, повышение содержания растворимых фибриновых комплексов и подавление фибринолиза, о чем свидетельствует замедление времени лизиса эуглобулина. Эти основные изменения можно суммировать следующим образом.

Тромбоцитопения

Тромбоцитопения разной степени тяжести отмечается почти у $\frac{1}{3}$ беременных с токсикозом. Более того, тромбоцитопения может на несколько недель опережать другие проявления этого осложнения. Чем тяжелее токсикоз, тем выраженной уменьшение количества тромбоцитов. Тромбоцитопения может иметь место и при отсутствии выявляемых изменений в системе свертывания. Поэтому рекомендуется проводить обязательный анализ на содержание тромбоцитов в рамках общего обследования с целью оценки состояния беременных и ухода за ними в поздние сроки беременности.

Существует также мнение, что степень тромбоцитопении соответствует степени риска для плода, независимо от тяжести клинического состояния.

Патофизиологические механизмы, приводящие к тромбоцитопении при токсикозе, понятны не полностью. Маловероятно, чтобы первичным механизмом была диссеминированная внутрисосудистая коагуляция, приводящая к потреблению тромбоцитов и тромбоцитопении. Утилизация тромбоцитов, опосредованная иммунокомплексным механизмом, также не имеет достаточного экспериментального обоснования. Возможно, толчок к спазму сосудов, обеспечивающих кровоснабжение плаценты, дает адгезия тромбоцитов к поврежденному эндотелию с высвобождением фосфолипидов, 5 НТ и др. — процесс, аналогичный сосудистому поражению при отторжении почечного гомотрансплантата.

Продукты деградации фибрина при позднем токсикозе

Данный показатель при токсикозе обычно превышает норму, возрастая еще более при самой его тяжелой форме — эклампсии. В моче определяется повышенный уровень ПДФ, причем это повышение держится до 6 сут после родов.

Фибринолитическая активность

У беременных с тяжелым токсикозом отмечается выраженное подавление фибринолитической активности (рис. 45), о чем свидетельствует время лизиса эуглобулина. Нормализация на-

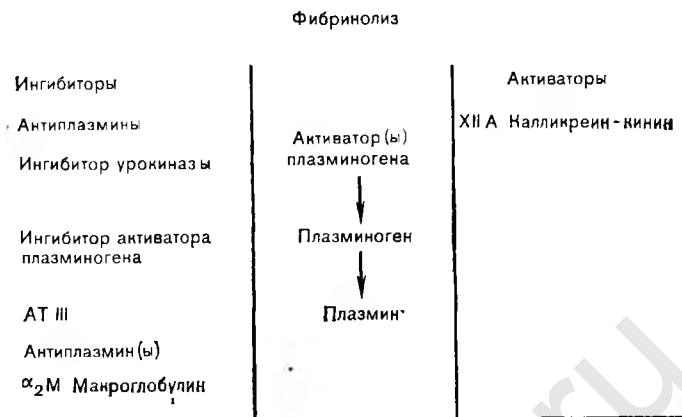


Рис. 45. Фибринолитическая система с указанием ее активаторов и ингибиторов.

ступает через 2—3 дня после родов в отличие от неосложненной беременности, при которой фибринолитическая активность приходит в норму в течение 1 ч после родов. Уровень ингибитора урокиназы, повышенный во время беременности, при токсикозе повышается еще больше.

Растворимые высокомолекулярные комплексы фибрин-фибриноген

При токсикозе отмечается повышение уровня криофибриногена, т. е. полимеров фибрина, осаждаемых из плазмы крови под воздействием холода (4 °С — 12 ч). Эти полимеры определяются также с помощью реакции этанолового гелеобразования или протамин-сульфатной пробы. В последнее время эти комплексы определяют с помощью метода хроматографии фибриногена

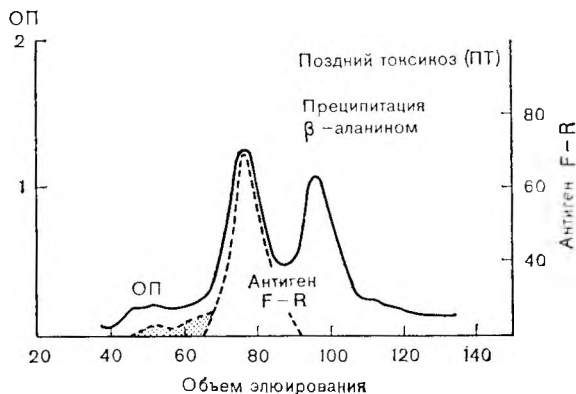


Рис. 46. Продуцирование высокомолекулярных продуктов деградации фибрина-фибриногена поддается точному анализу методом хроматографической преципитации фибриногена β -аланином.

При токсикозе этот компонент выражено повышен (заштрихованный участок).



Рис. 47. Взаимодействие ингибиторов нескольких каскадов, принимающих участие в активации системы свертывания крови, фибринолиза и системы ренин — ангиотензин.

(рис. 46). При физиологической беременности эти комплексы встречаются в небольших количествах, при тяжелом токсикозе их уровень гораздо выше. Эти растворимые комплексы состоят из фибрина (44%) и фибриногена (56%).

Потребление фактора VIII при позднем токсикозе

Фактор VIII измеряется либо в виде активности сгусткообразования, либо через его антигенную активность. Отношение антигенной активности к активности сгусткообразования, которое при нормальной беременности несколько превышает 1, при тяжелом токсикозе значительно повышено, характеризуясь высокой степенью корреляции с его тяжестью, определяемой по повышению артериального давления или уровню уратов в плазме крови. Оно также хорошо коррелирует с уровнем перинатальной смертности и степенью задержки роста плода.

Эти данные указывают на повышенное внутрисосудистое отложение фибрина — известный признак токсикоза. Отложение фибрина происходит в почках — вокруг клеток и под базальной мембраной, в печени — по контуру печеночных синусоид — и в маточно-плацентарных артериях, а также в легких и мозге. В результате этого процесса, в частности, развивается микроангиопатическая гемолитическая анемия, которая наблюдается при тяжелом токсикозе, считаясь поздним признаком этой патологии. Коагуляционные исследования помогают определить степень тяжести патологии, а также могут использовать-

ся с прогностической целью для выделения группы повышенного риска по развитию токсикоза. Беременным, вошедшим в группу риска, показано обязательное многократное исследование коагуляционного профиля крови задолго до появления явных симптомов токсикоза.

Применение гепарина при токсикозе. Хотя в некоторых работах показано, что гепарин помогает предотвратить коагуляционные изменения, до сих пор до конца не установлено, может ли гепариновая терапия изменить течение тяжелой формы токсикоза. Очевидно, лечение гепарином будет успешным только в том случае, если его начать в относительно ранние сроки беременности — ранее 25-й нед. Исследования по оценке отдаленных результатов гепариновой терапии до сих пор не проводились.

Взаимодействие различных ингибиторов протеазы. Выше подчеркивалась мысль о тесной взаимосвязи между различными системами. Эти взаимодействия резюмированы на рис. 47. Некоторые из ингибиторов, например, ингибитор С1-эстеразы или антитромбин III, носят более специфический характер, в то время как другие, например, α_2 -макроглобулин, имеют гораздо более широкий спектр действия.

Стандартные биохимические анализы при позднем токсикозе, включая эклампсию

Функции печени при позднем токсикозе. Хотя при биопсии печени у беременных с токсикозом обнаруживаются гистопатологические изменения на перипортальном участке, биохимические анализы у этого контингента дают противоречивые результаты. Степень повреждения печени определяется с помощью ряда проб, но ни одна из них неспецифична для токсикоза.

Функциональные пробы печени

Билирубин

У беременных с токсикозом часто отмечается легкая желтуха. Однако уровень билирубина в сыворотке крови беременных с токсикозом, в том числе и с эклампсией, повышается лишь минимально; частота повышения уровня билирубина принципиально не отличается от таковой при неосложненной беременности (табл. 83). Учитывая очаговый характер поражения печени, можно предположить, что такой глобальный функциональный показатель, как билирубин, будет значительно отклоняться от нормы только в самых запущенных случаях.

Аналогичным образом другие «функциональные пробы печени», включая пробу на гиппуровую кислоту и сульфобромфталейновую пробу, не имеют особой диагностической ценности при выявлении токсикоза. К неспецифическим функцио-

Т а б л и ц а 83. Функциональные пробы печени при эклампсии [Sibai et al., 1982]. [Значения в скобках — количество беременных со значительным (достоверным) повышением показателей, %]

Проба	Эклампсия	Физиологическая беременность	Достоверность изменения (p)
Общий билирубин (мг/л)	5±5 (11%)	5±2 (4%)	недостаточно
АСТ (МЕ/л)	60±89 (22%)	22±11 (4%)	<0,005
ЛДГ (МЕ/л)	402±335 (74%)	186±25 (0%)	<0,001
Щелочная фосфатаза (МЕ/л)	186±76 (34%)	137±32 (0%)	<0,001

нальным пробам относятся также цефалин-холестериновая флоккуляционная и тимоловая пробы, которые лучше коррелируют с поражением клеток печени и дают патологические результаты почти у 50% беременных с токсикозом. Патологические результаты, однако, часто получают и при неосложненной беременности (в некоторых выборках в 27% случаев). Кроме того, эти пробы не позволяют предсказать, у кого из беременных впоследствии разовьется токсикоз.

Эти реакции зависят от наличия в плазме крови повышенного уровня глобулинов, синтезируемых печенью (в частности, реактантов острой фазы, гаммаглобулинов, α_2 -макроглобулина, β -липопротеида и т. д.). Альбумин и α_2 -глобулин, напротив, стабилизируют и ингибируют реакцию. В принципе, поскольку концентрация альбумина во время беременности снижается примерно на 10 г/л и отношение альбумин/глобулин также падает, отмечается тенденция к положительным результатам в реакциях усиленного выпадения хлопьевидного осадка и помутнения.

Трансаминазы сыворотки крови

В большинстве клеток организма содержатся трансаминазы, такие как сывороточная глутаминовая оксалоацетат-трансаминаза (СГОТ)¹ и сывороточная глутаминовая пируваттрансаминаза (СГП)². Разрушение таких клеток и тканей приводит к появлению повышенного уровня сывороточных трансаминаз. Эти ферменты содержатся и в плаценте, поэтому определить их происхождение бывает довольно трудно, особенно при измерении их содержания во время родов.

При физиологической беременности уровень СГОТ (АСТ) может быть несколько повышен по сравнению с нормой (5—40 МЕ/л). Однако повышенный уровень имеют не более 3% здоровых беременных. Повышенное содержание СГПТ (АЛТ), напротив, определяется почти у 25% беременных с легкой фор-

¹ В новой терминологии — «аспартаттрансаминаза» (АСТ).

² В новой терминологии — «аланинтрансаминаза» (АЛТ).

мой токсикоза, у 50% при тяжелой форме и еще чаще при эклампсии. Аналогичным образом СГПТ (АЛТ) превышает норму (2—35 МЕ/л) примерно у 5% здоровых беременных и у 20% беременных с токсикозом. Однако в большинстве работ не прослеживается прямой корреляционной связи между гистологическими изменениями, определяемыми при биопсии печени, и уровнем СГОТ (АСТ) и СГПТ (АЛТ).

Другие ферменты

Активность лактатдегидрогеназы (ЛДГ) значительно повышается с 186 ± 25 МЕ/л до $\approx 400 \pm 335$ МЕ/л. Установлено, что это повышение происходит за счет печеночной фракции ЛДГ. Повышение ЛДГ имеет место почти у 70% беременных с эклампсией. У некоторых беременных определялись уровни до 1510 МЕ/л.

При эклампсии также значительно повышается и уровень щелочной фосфатазы: со 137 ± 32 МЕ/л почти до 500 МЕ/л (186 ± 76 МЕ/л). Уровень щелочной фосфатазы повышен почти у 34% беременных с эклампсией.

Содержание малатдегидрогеназы (МДГ) при токсикозе также увеличено. Однако, по мнению большинства авторов, определение этих ферментов, несмотря на их повышенный уровень при токсикозе, не имеет ни диагностической, ни прогностической ценности. Ни один из этих показателей не позволяет дифференцировать токсикоз от первичной или почечной гипертензии; более того, они не помогают определить степень тяжести заболевания или прогнозировать его течение. Однако проведение проб для оценки функции печени показано при наличии у беременной болей в верхней части живота или осложняющих течение беременности нарушений.

Белки плазмы при позднем токсикозе

Изменения содержания белков плазмы (табл. 84) отражают либо снижение их синтеза, обычно печенью, либо повышенную потерю в почках или с кишечной жидкостью, либо их повышенное потребление при патологических процессах, в том числе при диссеминированном внутрисосудистом свертывании. У женщин с тяжелым токсикозом отмечается снижение общего белка, альбумина, тироксинсвязывающего преальбумина, трансферрина и иммуноглобулинов IgG и IgD. Содержание же α_1 -антитрипсина, α_1 -легкоосаждаемого гликопротеида, α_2 -макроглобулина, β -липопротеида, а также иммуноглобулинов IgA и IgM, напротив, повышается.

Пробы функции почек при позднем токсикозе

Функция почек у беременных оценивается с помощью таких показателей, как уровень мочевой кислоты, креатинина и азота мочевины. У беременных с токсикозом уровень мочевой

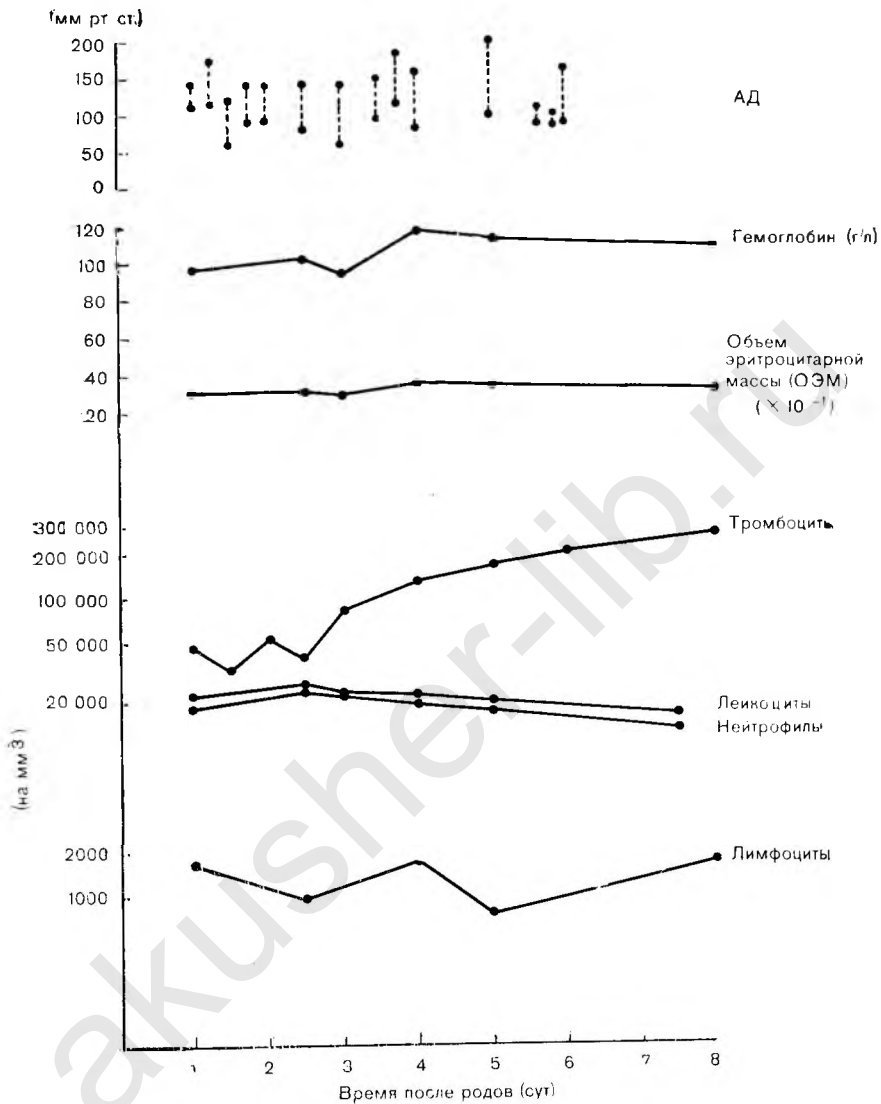


Рис. 48. Рисунок иллюстрирует некоторые изменения при тяжелом токсикозе. Пациентка в возрасте 21 года, первобеременная, поступила в стационар после того, как ее нашли без сознания на полу в кухне ее дома. Артериальное давление при поступлении в больницу 200/120 мм рт. ст., отмечались отеки. Роды мертвым ребенком с массой тела 1150 г (1-й день). Графики показывают:

- выраженное снижение числа тромбоцитов с восстановлением в течение следующих 5–6 дней;
- выраженный подъем ПДФ (X и Y), которые не приходят в норму и через 8 дней. РТТК также значительно увеличено с нормализацией к 3 сут;
- подъем уровня мочевины, мочевой кислоты, креатинина с постепенной нормализацией через 3–7 дней.

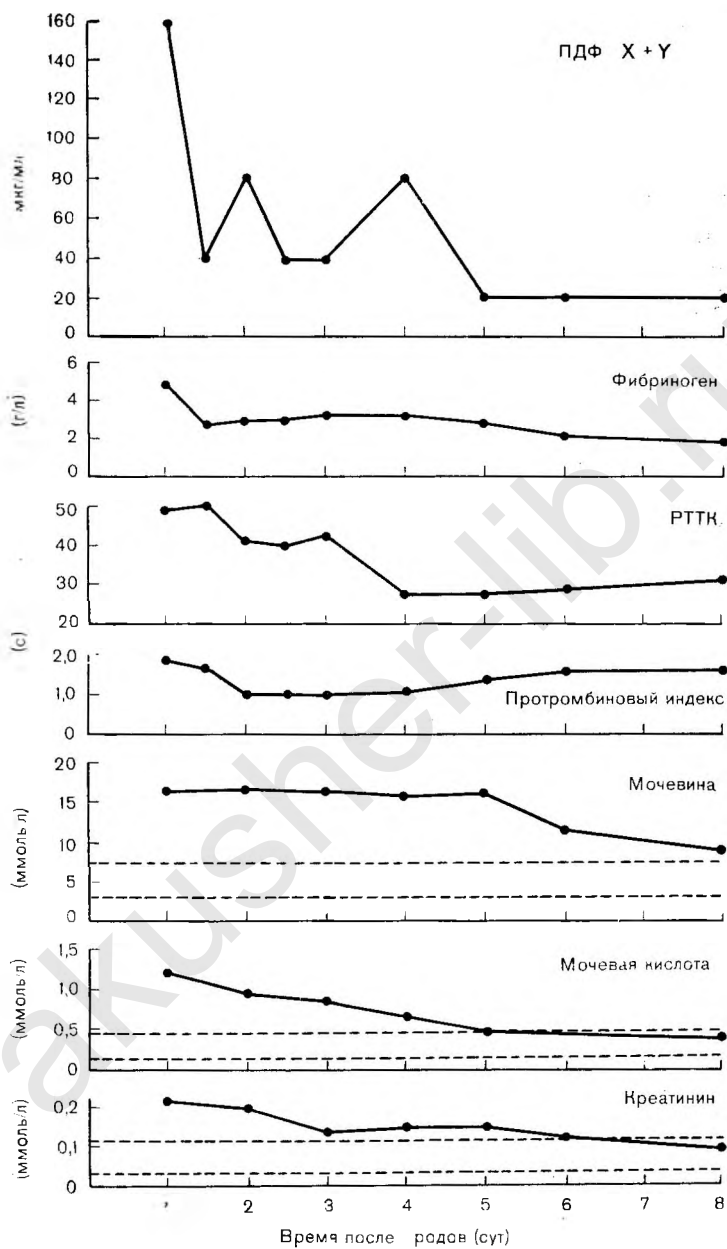


Рис. 48 (продолжение).

Т а б л и ц а 84. Изменение содержания белков плазмы при токсикозе¹ (% показателей контрольной группы небеременных женщин)

	Неосложненная беременность	Тяжелая форма токсикоза
А. Показатели ниже нормы		
Общий белок	-14	-20
Альбумин	-22	-34 ²
Тироксинсвязывающий преальбумин	-27	-26
Гемопексин	+1	-25
Трансферрин	+49	-11 ²
Гаптоглобин	-16	0
IgG	-37	-32 ²
IgD	+77	-57 ²
		+10
Б. Показатели выше нормы		
Глобулины	+1	
α ₁ -Легкоосаждаемый гликопротеид	+41	+120 ²
α ₂ -Макроглобулин	+27	+57 ²
β-Липопротеиды	+39	+82
IgA	-21	+15
IgM	-20	+35

¹ [Studd et al., 1970 (a, b)].

² Статистически достоверное изменение.

кислоты возрастает с $4,8 \pm 0,7$ (содержание при нормальной беременности) до 130 мг/л. Повышенный уровень отмечается у 69% беременных с эклампсией. Повышению содержания мочевой кислоты в сыворотке крови, по данным некоторых исследователей, соответствует плохой перинатальный исход, в то время как другие авторы этого не отмечают.

Содержание креатинина в сыворотке крови у беременных с эклампсией повышается с $0,7 \pm 0,1$ (уровень при беременности) вплоть до 2,2 мг/л. Повышенный уровень отмечается у 40% беременных с токсикозом.

Содержание азота мочевины возрастает с $6 \pm 1,0$ (норма для беременных) до 270 мг/л, причем повышенный уровень обнаруживается у 40% беременных с эклампсией [Sibai et al., 1982].

Эти величины обычно нормализуются в течение 1—2 нед после родов, указывая, что во время острой фазы эклампсического процесса функция почек серьезно нарушена. Однако они скорее всего не помогут прогнозировать исход беременности для матери или плода. Рис. 48 иллюстрирует изменения в организме пациентки с тяжелой формой токсикоза после родов.

Список литературы

- Antia F. P., Bharadwaj T. P., Watsa M. C., Master J.* Liver in normal pregnancy, pre-eclampsia and eclampsia. — *Lancet*, 1958, 2, 776.
- Bodzento A., Thomson J. M., Poller L.* Prostacyclin activity in amniotic fluid in pre-eclampsia. — *Lancet* ii, 1980, 650.
- Brennecke S. P., Bryce R. L., Turnbull A. C., Mitchell M. D.* Human parturition is not preceded by a withdrawal of prostaglandin synthetase inhibition. — *Lancet* i, 1981, 1215.
- Bussolino F., Benedetto C., Massobrio M., Camussi G.* Maternal vascular prostacyclin activity in pre-eclampsia. — *Lancet*, 1980, 11, 702.
- Chesley L. C.* The renin — angiotensin system in pregnancy. — *J. Repr. Med.*, 1975, 15, 173—180.
- Colman R. W.* Pathophysiology of Kallikrein system. — *Annals of Clinical Laboratory Sciences*, 1980, 10, 220.
- Downing I., Shepherd G. L., Lewis P. J.* Reduced prostacyclin production in pre-eclampsia. — *Lancet*, 1980, II, 1374.
- Dremers L. M., Gabbe S. G.* Placental prostaglandin levels in pre-eclampsia. — *Amer. J. Obstet. Gynec.*, 1976, 126, 137—139.
- Dunham E. W., Haddox M. K., Goldberg N. D.* Alteration of vein cyclic 3':5' nucleotide concentrations during changes in contractility. *Proceedings of the National Academy of Science, USA*, 1974, 71, 815—819.
- Johnson J. W., Dubin N. H., Colhoun S., Glodgaonkar R. B., Bich J. C.* Sequential prostaglandin metabolite values in pregnant patients delivering at term and preterm. — In: *Advances in prostaglandin and thromboxane research*, 8, 1407—1408. Ed. by B. Samuelsson, Ramwell, P. W. and Davelitt, R., Raven Press, New York, 1980.
- Kurjak A., Rippmann E. T., Sulovic V.* Current status of EPH gestosis. *Excerpta Medica*, Amsterdam, 1981.
- Lewis P. J., Boylan P., Friedman L. A., Hensby C. N., Downing I.* Prostacyclin in pregnancy. — *Brit. Med. J.*, 1980, 280, 1581—1582.
- Peeters H. (Ed.)* Protides of the biological fluids. Pergamon, 1980.
- Selleres S. M., Mitchell M. D., Bibby J. G., Anderson A. B. M., Turnbull A. C.* A comparison of plasma prostaglandin levels in term and preterm labour. — *Brit. J. Obstet. Gynaec.*, 1981, 88, 362—366.
- Shukla P. K., Sharma D., Mandal R. K.* Serum lactate dehydrogenase in detecting liver damage associated with pre-eclampsia. — *Brit. J. Obstet. Gynec.*, 1978, 85, 40.
- Sibai B. M., Anderson G. D., McCubin J. H.* Eclampsia II. Clinical significance of laboratory findings. — *Obstet and Gynec.*, 1982, 59, 153.
- Sparo B. H., Lichtig C., Luger A. M. et al.* The renal lesion in pre-eclampsia. In *Hypertension in pregnancy*, pp. 129—137. Ed. by M. D. Lindheimer, A. I. Katz and F. P. Zuspann, N. Y. Wiley, 1976.
- Studd J. W. W., Blainey J. D., Bailey D. E.* A study of serum protein changes in late pregnancy and identification of the pregnancy zone protein using antigen antibody crossed immunoelectrophoresis. — *J. Obstet. Gynaec. Brit. Cowellth.*, 1970a, 77, 42—51.
- Studd J. W. W., Blainey J. D., Bailey D. E.* Serum protein changes in the pre-eclampsia — eclampsia syndrome. — *J. Obstet. Gynec. Brit., Cowellth*, 1970b, 77, 796—801.
- Vane J. R.* Inhibitors of prostaglandins, prostacyclin and thromboxane synthesis. *Advances in Prostaglandin and Thromboxane Research*, 1978, 4, 27.
- Wood S. M.* Assessment of renal functions in hypertensive pregnancies. — *Clin. Obstet. Gynaec.*, 1977, 4, 747—758.
- Worley R. J., Everett R. B., MacDonald P. C., Gane N. F.* Modulation of vascular responsiveness to angiotensin II during normal pregnancy. In: *Pregnancy Hypertension*, pp. 181—189. Ed. by J. Bonnar, I. MacGillivray and M. Symodns. MTP Press Ltd., Lancaster, England, 1980.

Предметный указатель

- ABO** антигены 367, 369
— — географическое распространение 365
— — несовместимость 372
— — фенотипы 366
- Аборт** 99
— септический 219
- Аддисона** болезнь 400
- Аланин**трансаминаза 434
- Альбумин** плазмы 361
— — уровень у новорожденного 361
- Альдостерон** в крови беременных 16
- Альфа-фетопротеин** 52—57, 394
— иммуносупрессорная активность 395
— концентрация в амниотической жидкости 395
— — — сыворотке крови матери 53, 55, 56
— — — — — плода 53, 56
— — — — — при беременности 53, 54
— — — пороках развития нервной трубки плода 53
— ложные результаты 54
— при *spina bifida* 53
- Амниоскопия** 49
- Амиоцентез** 76
— показания 77
- Ангиогеомфилия** 167
- Анемия** гемолитическая 99
— — аутоиммунная 402
— — беременных 99
— — вследствие гемоглобинопатий 101
— — — дефицита ферментов эритроцитов 101
— — — диагностика у новорожденных 137
— — и вирусные инфекции 112
— — иммунная беременных 113
— — и системные заболевания 112
— — классификация 100
— — наследственная 100
— — — в результате недостаточности ферментов 129
— — приобретенная 100
— — причины 99
— гипопластическая 114
— идиопатическая апластическая 114
— лекарственная гипопластическая 115
— мегалобластическая беременных 159
— микроангиопатическая гемолитическая 432
— незрелости 423
— новорожденных 117, 142
— — алиментарные 140
— — — причины, дефицит витаминов Е 142
— — — — — железа 140
— — — — — фолиевой кислоты 141
— — гемолитическая 125, 129
— — врожденная дизэритропоэтическая 125
— — — диагностика 137
— — — наследственная, в результате недостаточности ферментов 129
— — — при заболеваниях матери 142
— — — причины 122
— — физиологическая 145
— пернициозная 400
— серповидно-клеточная 103
— сидеробластная 114
— Фанкони 124
- Анэнцефалия** 34
- Артрит** ревматоидный 401
- Аспартат**трансаминаза 434
- Бернара** — Сулье синдром 179, 185
- Бактериурия** 337
— влияние на исход беременности 338
— возбудители 340
— выявление бессимптомной формы у беременных 341
— лечение 344
— локализация инфекции 339
— нелеченая 344
— распространенность 337
— реакция на лечение 340
— связь с пиелитом 340
- Bacteroides fragilis** 269, 330
- Билирубин** 16
— желтуха новорожденных 361, 362
— содержание у беременных женщин 16
— — — небеременных женщин 16
— — — новорожденных 21, 358
- Болезнь Аддисона** 400
— Виллебранда 157, 167
— Дауна 72

- Гланцманна — Неголи 179, 181
- Грейвса 400, 402
- накопления 181
- Виллебранда болезнь** 157, 167
- Вирус ветряной оспы** 292
- гепатита В 297
- — — восходящий путь передачи 300
- — — клинические признаки инфекции 298
- — — профилактика хронического носительства у детей грудного возраста 301
- ЕСНО 298
- — клинические признаки инфекции 298
- Коксаки 296
- — группы А 296
- — — В 297
- — диагностика инфекции 297
- кори 295
- — клинические признаки инфекции 295
- — перинатальная инфекция 296
- — преждевременные роды 295
- — у беременных 295
- эпидемического паротита (свинки) 294
- — влияние на беременность 294
- — — клинические признаки инфекции 295
- Вискотта — Олдрича синдром** 157, 179, 185, 406
- Витамины В₁₂** 94, 97
- метаболизм 97
- — недостаточность 97
- — — диагностика 97
- — потребность во время беременности 91
- С 91
- — потребность во время беременности 91
- Е 142
- — недостаточность 142
- — и гемолитическая анемия 142
- К 177
- — зависимые факторы 177
- — и нарушения свертывания крови у новорожденных 177
- — недостаточность 187
- — — диагностика 187
- — концентрация в женском молоке 187
- — — этиология 187
- Врожденная аплазия вилочковой железы** 406
- гипоплазия надпочечников 35
- дизэритропоэтическая анемия 125
- инфекция ЦМВ 223
- — — диагностика 87, 228
- — — пренатальная 229
- — — клинические проявления 226
- — — патогенез и патология 225
- — — профилактика 229
- краснуха 212
- — диагностика 87, 214, 222
- — течение 214, 222
- нарушения эритропоэза 124
- нефроз 55
- сифилис 235
- — восходящая передача 236
- — диагностика 239
- — IgM сыворотки крови плода 240
- — лечение 242
- — проявления 241
- — эпидемиология 235
- токсоплазмоз 232
- Вскармливание грудное, иммунологические и микробиологические аспекты** 408
- Выкидыш угрожающий** 40
- — и прогестерон 40
- — уровень ХГ 40
- — — эстрогенов 40
- Gardinerella vaginalis** 315
- Гексокиназы дефицит** 136
- Гемоглобин А₁** 194
- А₂ 94, 117
- — определены во время беременности 110
- Барта 138
- С 101, 105
- D 101, 105
- E 101, 105
- F 54, 89
- H 111
- плода 118
- регуляция содержания у доношенных и недоношенных детей 119
- S 101, 104
- синтез 89
- содержание при рождении 121
- состав при серповидно-клеточных гемоглобинопатиях 104
- Гемоглобинопатии** 67—69
- аспирация плаценты 68
- гематологические проявления у беременных 111
- диагностика во время беременности 110
- — пренатальная 67
- исследование ДНК 67
- синтез глобиновой цепи 69
- талассемия 67
- — новорожденных 138
- — — α-глобиновая 138
- — — α-талассемия 139

- — — β -глобиновые 140
- — — β -талассемия 138
- фетоскопия 68
- Геморрагическая патология во время беременности 156
 - — — — аборт, вызванный введением гипертонического солевого раствора 166
 - — — — — болезни печени 166
 - — — — — внутриматочная инфекция 166
 - — — — — гемолитический уре-мический синдром 167
 - — — — — диссеминированное внутрисосудистое свертывание крови 164
 - — — — — задержка погибшего плода в матке 165
 - — — — — микроангиопатическая гемолитическая анемия 166
 - — — — — поздний токсикоз беременных 165
 - — — — — предлежание плаценты 164
 - — — — — преждевременная отслойка плаценты 164
 - — — — — лузырный занос 166
 - — — — — тромботическая тромбоцитопеническая пурпура 167
 - — — — — эмболия амниотической жидкостью 165
 - — — — — этиология 163
- Haemophilus influenzae 269
- Гемофилия А 181
 - В 181
 - диагностика в ранние сроки беременности 70
- Гепарин 173
 - лабораторный контроль за применением 175
 - определение в плазме крови 175
 - — при болезни почек 175
 - — хирургических вмешательств 175
 - показания для применения 173, 174
- Гепатит вирусный 205, 299
 - — — — — восходящий путь передачи 205, 300
 - — — — — клинические признаки 205
 - — — — — профилактика 208
 - — — — — хронического носительства 301
 - — — — — эпидемиология 205
- Гепатита вирус 299
 - — — В 299
 - — — — — восходящий путь передачи инфекции 300
 - — — — — клинические признаки инфекции 298
 - — — — — профилактика хронического носительства у детей 301
 - — — — — эпидемиология 297
- Герпес простой негенитальный у матери 288
 - — — — — первичный генитальный у матери 288
 - — — — — у новорожденных 288
- Герпеса простого вирус 286
 - — — — — диагностика инфекции
 - — — — — клинические признаки инфекции 287
 - — — — — лечение 292
 - — — — — перинатальная передача инфекции 288
 - — — — — тип I 286
 - — — — — II 287
- Гипербилирубинемия у новорожденных 359
- Гиперлипемия 17
- Гипогаммаглобулинемия преходящая 406
 - сцепленная с X хромосомой 406
- Гипогликемия 356
- Гипоплазия надпочечников врожденная 35
- Гланцманна — Негели болезнь 179, 181
- Гомерулонефрит в период беременности 200
- Глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы дефицит 132
 - иммунодефицит 406
- Глютатион, дефицит синтеза 134
- Глютатионредуктазы дефицит 134
- Гонорея 277—282
 - возбудитель 277
 - диагностика 280
 - клинические признаки инфекции 278
 - культуральные исследования 280
 - лечение матери 281
 - — ребенка 282
 - перинатальная гибель плода 279
 - профилактика 280—282
 - сальпингит 279
 - самопроизвольный аборт 279
 - серологические исследования 280
 - уретрит 278, 282
 - хламидийная инфекция 285
 - хориоамнионит 279
 - цервицит 278
 - цитологические исследования 280
- Гормоны, роль в возникновении родовой деятельности 46
- Грейвса болезнь 400, 402
- Грудное молоко 408
 - — — — — вскармливание 408
 - — — — — иммунологические аспекты 408
 - — — — — микробиологические аспекты 408

— — желтуха 413
— — иммуноглобулины 410
— — клеточные компоненты 411
— — передача инфекции 412
— — лекарственных препаратов 412
— — — пестицидов 413
— — растворимые антимикробные факторы 411

Дайсмонта — Блекфэна синдром 121, 124

Дауна болезнь 72

Даффи антигены 383

— антитела 385

— генотип 378

— система 383, 392

— фенотип 386

Диабет 190

— выявление во время беременности 191

— исход беременности 196

— классификация 190

— критерии диагностики 190

— массовое обследование 192

— патофизиология 192

— принципы ведения беременных 193

— скрининг-тесты 192

Диагностика пренатальная 49

— — гемоглобинопатий 67

— — гемофилии 70

— — методики получения плодного материала 49

— — — — амниоскопия 49

— — — — плацентоцентез 50

— — — — трансцервикальная аспирация ворсин хориона 50

— — — — фетоскопия 49

— — определение альфа-фетопротеина 52

— — — — отношения Л/С 52

— — — — содержания креатинина 63

— — — — мочевины 63

— — — — мочевой кислоты 63

— — — — оценка степени зрелости легких плода 57

— — — — показания 50

— — — — хромосомных аномалий 51, 52, 72

Диарея новорожденных 271

— — возбудители 273

— — и кормление грудью 272

— — причины 272

— — ротавирусная инфекция 274

Дн Георга синдром 406

Диссеминированное внутрисосудистое свертывание крови 164

— — — — ведение больных во время беременности 70

— — — — диагностика в период беременности 170

— — — — — у новорожденного 185

— — — — — показатели у новорож-

денных 186

— — — — — причины 186

— — — — — уровень фибриногена 170

Железа дефицит во время беременности 92

— — диагностика 92

— — и талассемия 93

— — проявления 93

— — у новорожденного 140

Желтуха 358

— новорожденных 147

— — дифференциальная диагностика 147

— — причины 358

— — уровень билирубина 358

Идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура во время беременности 401

Иммунитет клеточный 395

Иммунная система при рождении 404

Иммунные гемолитические анемии 113

— — — — беременных 113

— — — — — диагностика 113

Иммунный дефицит приобретенный новорожденных 405

— — ответ клеточный при рождении 404

— — у недоношенных и гипотрофич-ных детей 407

— — — — — плода и новорожденного 403

— — — — — формирование 403

Иммунодефицитные наследственные нарушения 405

Иммуноглобулины женского молока 410

— — — — — уровень во время беремен-ности 395

— — — — — в плазме крови матери 404

— — — — — крови пуповины

— — — — — при краснухе 221

— — — — — токсоплазмозе 234

— — — — — у плода 403

Иммунологические аспекты нормальной беременности 394

— — — — — гуморальные факторы 394

— — — — — клеточный иммунитет 395

— — — — — уровень иммуноглобули-нов 394

— — — — — комплемента 396

— — — — — нарушения 407

- — диагностика 407, 408
- — — полный анализ крови 407
- — серологические исследования 408
- — при беременности 407
- — — диагностика 400
- — у новорожденного 407
- — причины тромбоцитопении 156
- Инфекции верхних отделов половых путей при беременности 318
- молочной железы 333
- мочевых путей 316
- нижних отделов половых путей при беременности 314
- нозокомиальные 269
- Campylobacter jejuni* 266
- Candida albicans* 268
- — внутриглазные поражения 268
- — диагностика инфекции 168
- — лечение 268
- — системный кандидоз 218
- *glabrata* 314
- Кандидоз врожденный системный 218
- кожный 218
- Квинакрин 74
- Келл антигены 381
- антитела 382
- система 381, 391
- Кидд антигены 386
- антитела 387
- система 386, 392
- Кислотно-щелочное равновесие у новорожденных 348
- — регуляция при беременности 16
- Клайнфельтера синдром 72
- Кольпит 314
- возбудители инфекции 315
- причины 314
- Комплемента уровень у беременных 396
- — — новорожденных 405
- — — плода 405
- факторы 397
- — В (С3 проактиватор) 398
- — D 398
- — H 397
- — инактиватор С3 397
- — анафилотоксина 397
- — ингибитор С1 эстеразы 397
- — Р (пропердин) 398
- Краснуха 214—222
- ведение беременных с инфекцией 221
- врожденная 219
- — диагностика и лечение 222
- диагностика
- иммунизация 213
- клиническая картина 218
- патогенез 218
- патология 218
- роль гамма-глобулина 216, 221
- сероконверсия 216
- случайная вакцинация во время беременности 221
- течение и диагностика во время беременности 214
- эпидемиология 213
- Креатинин, уровень при нормальной беременности 12
- — у новорожденного 358
- Лактатдегидрогеназа 435
- Лактоген плацентарный 37
- Lysteria monocytogenes* 262
- Льюис антиген 369
- антитела 370
- система 369
- Малярия 307—309
- возбудители 307
- действие на плод 308
- лечение 309
- профилактика 308
- Манделамина 36
- секрция эстриола 36
- Меконий 255
- перинатальная инфекция 255
- Менингит бактериальный 248
- Менструальный цикл 23
- Метаболический алкалоз 350
- ацидоз 348
- Мея — Хелгина синдром 157, 185
- Миастения злокачественная 403
- Миелопероксидазы дефицит 406
- Mycoplasma hominis* 266
- MNS антигены 387
- антитела 388
- система 387, 392
- Моноцитогенная листерия 262
- Моча, содержание эстриола 29
- — эстриола 28
- — эстрогенов 28
- Мочевина, уровень при беременности 14
- — у новорожденного 358
- Наследственные аномалии свертывания крови 178
- геморрагические нарушения во время беременности 171
- изменения тромбоцитов 179
- пиропойкилоцитоз 129
- стоматоцитоз 128
- сфероцитоз 126
- эллиптоцитоз 127
- Neisseria gonorrhoeae* 269
- meningitidis 277, 278, 280
- Нефропатия рефлюксная в период беременности 201
- Новорожденный, алкалоз метаболический 350
- — респираторный 350

- ацидоз метаболический 348
- — респираторный 350
- водный баланс 354
- гипогликемия 20
- значение HCO_3 20
- — рН 19, 20
- — pCO_2 19, 20
- — pO_2 20
- исследование спинномозговой жидкости 360
- кислотно-щелочное состояние 348
- осмолярность 354
- основные биохимические показатели 349
- уровень альбумина плазмы 361
- — белков 361
- — плазмы 362
- — билирубина сыворотки крови 20, 21, 358, 362
- — гидрокарбоната 19
- — глюкозы плазмы крови 20
- — калия 21
- — креатинина 358
- — магния 21
- — мочевины 358
- — электролитов 21
- Нозокомиальные инфекции 269
- Оспа ветряная 292
- — во время беременности 293
- — диагностика 293
- — новорожденных 294
- — проявления 293
- — трансплацентарное заражение плода 293
- Периартерит узелковый 403
- Печень, гепатотоксические препараты 210
- заболевания во время беременности 204
- — — вирусный гепатит 205
- — — желчнокаменная болезнь 208
- — — острая жировая дистрофия 209
- — — рецидивирующий внутрипеченочный холестаз 210
- — — хронический активный гепатит 209
- — — цирроз 209
- — — чрезмерная рвота беременных 211
- Пиелонефрит острый у беременных 343
- Пикноз детский 128
- Пиропойкилоцитоз наследственный 129
- Пируваткиназы дефицит 135
- Пиурия 202
- Плацентарный лактоген 37
- Пневмония 247
- Повышенная вязкость крови у новорожденных 146
- Поздний токсикоз беременных 415
- — — алантинтрансaminaза 434
- — — альдостерон 424
- — — ангиотензин 424, 429
- — — антигены гистосовместимости 428
- — — сцепленные с Y хромосомой 429
- — — антитела HLA 428
- — — арахидоновая кислота 417, 418
- — — аспартаттрансаминаза
- — — белки плазмы 435
- — — билирубин 433
- — — гепарин 433
- — — изменения свертывания крови 429
- — — иммунные комплексы 426
- — — иммунологические аспекты 425
- — — клеточный иммунный ответ 427
- — — комплемент 426
- — — креатинин 435, 438
- — — лактатдегидрогеназа 435
- — — малатдегидрогеназа 435
- — — матка 419
- — — микроангиопатическая гемолитическая анемия 432
- — — мочевая кислота 435, 436
- — — несовместимость по группам крови 428
- — — переливание крови 429
- — — подавление циклооксигеназы 419
- — — пробы функции печени 433
- — — — почек 435
- — — прогестерон 422
- — — продукты деградации фибрина 433
- — — простагландины 418
- — — простаглицлины 420
- — — растворимые высокомолекулярные комплексы фибрин — фибриноген 431
- — — ренин 423
- — — сенсбилизация спермой 429
- — — серомукоид 427
- — — система калликреин — кинин 415, 417
- — — сывороточные трансаминазы 434
- — — тромбоцитопения 433
- — — ФГА, активность подавления 427
- — — фибринолитическая активность 433
- — — функция кининов 417

- — — этиология 425
- Поллицитемия 146**
 - лабораторная диагностика 147
- Почки, заболевания во время беременности 197**
 - — — острая почечная недостаточность 197
 - — — острый пиелонефрит 197
 - — — хронические 200
 - — — рефлюксная нефропатия 201
 - методы исследования 198
 - — анализ мочи 198
 - — биопсия 199
 - — биохимическое исследование 199
 - — однопленочная пиелограмма 199
 - — ультразвуковое исследование 199
 - оценка функции 203
- Прегнадиол мочи 36**
 - уровень при внематочной беременности 41
 - — нормальной беременности 36
 - — — угрожающем выкидыше 40
- Прогестерон 23**
 - уровень в сыворотке крови в норме 36
 - — — при беременности 37
- Пролактин 23, 46**
 - уровень в крови пуповины 64
- Пурпура идиопатическая тромбоцитопеническая 401**
- Резус антигены 373**
 - антитела 374
 - иммунизация 380
 - конфликт 375
 - D-иммунизация 376
 - система 373
- Свертывание крови 150, 174, 181**
 - диссеминированное внутрисосудистое 164
 - — — болезни печени 167
 - — — внутриматочные инфекции 166
 - — — пузырьный занос 166
 - — нарушения у беременных 150
 - — — ангиогемофилия 171
 - — — — болезнь Виллебранда
 - — — — диагностика 172
 - — — — лабораторные исследования 172
 - — — — поздний токсикоз беременных 165
 - — — — применение антикоагулянтов 172
- — — — — тромбоземболия 171
- — — — — новорожденных 177, 181
- — — — — внутрисосудистое 180
- — — — — тромбоцитопения 183
- — — — — — — диагностика 185
- — — — — — — иммунологические причины 183
- — — — — — — инфекции 182
- — — — — — — обследование 184
- — — — — — — и дефицит витамина К 177
- — — — — ингибиторы 155, 177
- — — — — тромбоз 188
- — — — — тромбоцитоз 189
- — — — — факторы 150, 177
- — — — — витамин К-зависимые 177, 181
- — — — — — — контактные 177, 182
- — при нормальной беременности
- — — тромбоцитопения 156
- — — — диагностика во время беременности 159
- — — — — другие причины 162
- — — — — идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура 158
- — — — — мегалобластическая анемия беременных 159
- — — — — поздний токсикоз беременных 158
- — — — — послеродовое кровотечение 157
- — — — — при беременности, классификация 156
- Септический аборт 219**
- Сиаломуцины при беременности 395**
- Синдром Бернара — Сулье 179, 185**
- Вискотта — Олдрича 157, 179, 185, 406**
- Дайемонда — Блекфэна 121, 124**
- Ди Георге 406**
- Клайнфелтера 72**
- Мея — Хеглина 157, 185**
- Тернера 55, 72**
- Фанкони 124, 179**
- Хашимото 400**
- Чедиака — Хигаси**
- Эванса 183**
- Эдвардса 72**
- Элерса — Данло 157**
- Сифилис 235**
 - восходящая передача 236
 - врожденный 239
 - — проявления 241
 - диагностика у матери 236
 - — врожденной формы 239
 - IgM сыворотки плода 240
 - лечение 242

- — интерпретация результатов 237, 239
- — методы 238
- — эпидемиология 235
- Склероз прогрессирующий системный 403
- Склеродермия 403
- Спинномозговая жидкость 249, 253
 - — и бактериальный менингит 250
 - — исследование 248
 - — новорожденных 249
 - — показатели 249
 - — содержание белка 249
 - — — глюкозы 249, 253
 - — — лейкоцитов 253
 - — — эритроцитов 253
- Стоматоцитоз наследственный 128
- Стрептококки группы А 228, 267
 - — В 258, 331
 - — — восходящая передача 260
 - — — инфекции беременных 259
 - — — новорожденных 259
 - — — — «поздно наступающая» 260
 - — — — «рано наступающая» 259
 - — D 267
- Сфероцитоз наследственный 126
- Талассемии 105—108**
 - α-талассемия 108
 - — гомозиготная 108
 - — классификация 108
 - β-талассемия 106
 - — гетерозиготная 108
 - — гомозиготная 106
 - — классификация 108
 - географическое распространение 102
 - клиническое значение 106
 - молекулярная патология 105
 - при беременности 106
- Тернера синдром 55, 72
- Токсоплазмоз 230
 - ведение беременных с инфекцией 234
 - врожденный 232
 - — профилактика 235
 - клинические проявления инфекции 232
 - приобретенный 232
 - — профилактика 234
 - серологическое обследование 232
 - сероконверсия 231
 - — эпидемиология 230
- Трансаминазы сыворотки крови 434
- Трансферрин, содержание при беременности 92
- Трансфузия от одного близнеца к другому 144
 - плодово-материнская 143
- Триглицериды, содержание при беременности 16, 17
- Тромбоз 188
 - лабораторный контроль терапии 175
 - — причины 188
- Тромбоцитоз у детей 189
- Тромбоцитопения беременных 156
 - — диагностика 162
 - — и аутоиммунные нарушения 400
 - — — дородовое кровотечение 156
 - — — идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура 158
 - — — мегалобластическая анемия 159
 - — — поздний токсикоз беременных 158
 - — — послеродовое кровотечение 158
 - — классификация 156
 - — схема обследования 162
 - — этиология 156
 - — новорожденных 179
 - — ДВС 183
 - — и инфекции 182
 - — иммунологические причины 183
 - — схема обследования 184
 - — этиология 184
- Тромбоэмболия 171
 - во время беременности 171
 - — — — диагностика 172
 - — — — лабораторная 172
 - — — — при аборте 171
 - — — — — внематочной беременности 171
 - — — — — оперативном вмешательстве 171
 - и подавление лактации 172
 - поддерживающая терапия гепарином 173
 - — причины 171
 - — профилактическая антикоагулянтная терапия 174
 - — этиология 171
- Туберкулез 303—307
 - диагностика 304
 - лечение 305
 - проявления 306
 - реакция Манту 303
 - рентгенологическое обследование 303
 - *Mycobacterium tuberculosis* 303
- Фанкони синдром 124, 179
- Фетоплацентарное кровотечение 144
- Фолаты 94
 - дефицит 95

