

© Евсюкова И. И., Королёва Л. И., 2003

И. И. Евсюкова, Л. И. Королёва

АКТУАЛЬНЫЕ ПРОБЛЕМЫ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ ВНУТРИУТРОБНОЙ ХЛАМИДИЙНОЙ ИНФЕКЦИИ

ГУ НИИ акушерства и гинекологии им. Д. О. Отта РАМН, Санкт-Петербург

В последнее десятилетие наблюдаются увеличение частоты внутриутробных инфекций (ВУИ) и возрастание их роли в генезе перинатальных поражений ЦНС и патологических состояний других функциональных систем организма, неблагоприятные последствия которых проявляются в более поздние возрастные периоды жизни человека [1—3, 6]. При этом хламидийной инфекции принадлежит особая роль, поскольку заболевание в большинстве случаев выявляется поздно, и своевременно этиотропная терапия не проводится. В раннем неонатальном периоде жизни детям чаще всего выставляются диагнозы: ВУИ неясной этиологии, родовая травма, нарушение мозгового кровообращения, врожденный порок сердца и др. Результаты наших многолетних исследований позволили выделить клинико-лабораторные критерии ранней диагностики внутриутробной хламидийной инфекции и разработать новые подходы к терапии острой и хронической форм заболевания [4, 5].

Поскольку в последние годы достигнут значительный прогресс в диагностике и лечении хламидийной инфекции на этапе планирования семьи и у беременных женщин, представлялось интересным выяснить изменились ли частота внутриутробной хламидийной инфекции, характер ее клинических проявлений и эффективность различных методов лечения у новорожденных.

Проведен анализ клинического течения внутриутробной хламидийной инфекции в раннем неонатальном периоде у 375 детей, родившихся в ГУ НИИ акушерства и гинекологии им. Д.О.Отта РАМН за период с 1991 по 2001 гг. Дети были разделены на 2 группы. 1-ю группу составили 154 ребенка, родившиеся в 1991—1994 гг. от матерей с генитальным хламидиозом, получивших в разные сроки беременности лечение эритромицином. Во 2-ю группу вошел 221 ребенок, родившийся в 1995—2001 гг. Матери этих детей во время беременности получали лечение генитального хламидиоза макролидами нового поколения (ровамицин, макропен, вильпрафен).

Диагноз внутриутробной хламидийной инфекции был поставлен на основании выявления у ребенка *C. trachomatis* с помощью следующих методов: в 1991—1993 гг. использовали метод иммуноферментного анализа (ИФА) (*Chlamydiazyme Abbot*, США) и выделение хламидий в культуре клеток Mc Coy и L-929, в 1994—1997 гг. — только метод выделения хламидий в культуре клеток, а начиная с 1995 г. — метод полимеразной цепной реакции (ПЦР) с помощью праймеров «Литех» (Россия) в сочетании с культуральным методом. Кроме того, у всех детей и их матерей проводили серологические исследования для выявления антител IgG к *C. trachomatis* с помощью иммуноферментных наборов фирмы «Organics» (Израиль).

Статистическую обработку материала проводили с использованием непарного t-критерия Стьюдента и кри-

терия χ^2 с помощью программы «Statistica» (версия 5,5a) на персональном компьютере Intel Pentium 166 MMX.

Результаты исследований показали, что внутриутробная хламидийная инфекция в течение последнего десятилетия занимала значительное место в заболеваемости новорожденных, причем наблюдалось 2 пика — в 1991—1993 гг. и в 1998—1999 гг., которые определили резкое возрастание удельного веса ВУИ в структуре общей заболеваемости новорожденных (рис. 1). Возможно, использование в 1994—1997 гг. только одного (культурального) метода для диагностики хламидийной инфекции определило снижение частоты ее выявления у новорожденных. Вместе с тем, пики заболеваемости могли быть обусловлены периодичностью появления вспышек инфекции среди лиц репродуктивного возраста, что характерно в отношении *C. pneumoniae* [8]. В пользу нашего предположения свидетельствует также тот факт, что частота выявления внутриутробной хламидийной инфекции у детей не зависела от типа использованного макролида для лечения хламидиоза у их матерей и составила 12,3—13,5%. Кроме того, в течение анализируемого отрезка времени почти на одном и том же уровне осталась частота выявления хламидий в различных биологических материалах (рис. 2). Как и в предыдущие годы, у новорожденных возбудитель чаще обнаруживается в сосках с задней стенки глотки и с конъюнктивы глаза, причем с одинаковой частотой (20—33%) в 1-й, 3—5-й и 7—14-й днях жизни. Начиная с 1999 г., с помощью метода ПЦР также часто выявлялась ДНК хламидий в моче. Что касается результатов серологического обследования детей, то наблюдается общая закономерность: в большинстве случаев титр специфических IgG-антител у ребенка отсутствует или равен таковому у матери ($p < 0,05$) (табл. 1), что свидетельствует о материнском их происхождении.

Известно, что внутриутробное заражение плода происходит трансплацентарным (гематогенным) или контактным путем при наличии плацентита или хориоамнионита и инфицирования околоплодных вод. Поражение после с картиной хронического воспаления в виде базального децидуита, интервиллузита и виллузита, а в оболочках — париетального децидуита с преобладанием среди инфильтрирующих элементов лимфоцитов — позволяет отнести ребенка к группе высокого риска внутриутробного инфицирования хламидиями. Особенности морфофункциональных изменений последов, высокая частота задержки внутриутробного развития плодов (25%), а также наличие у большинства новорожденных, в том числе извлеченных путем операции кесарева сечения, сочетанного поражения нескольких функциональных систем — все это указывает на преимущественно гематогенный путь инфицирования плодов. Первичное поражение сосудистой системы плода и в первую очередь органов с наиболее

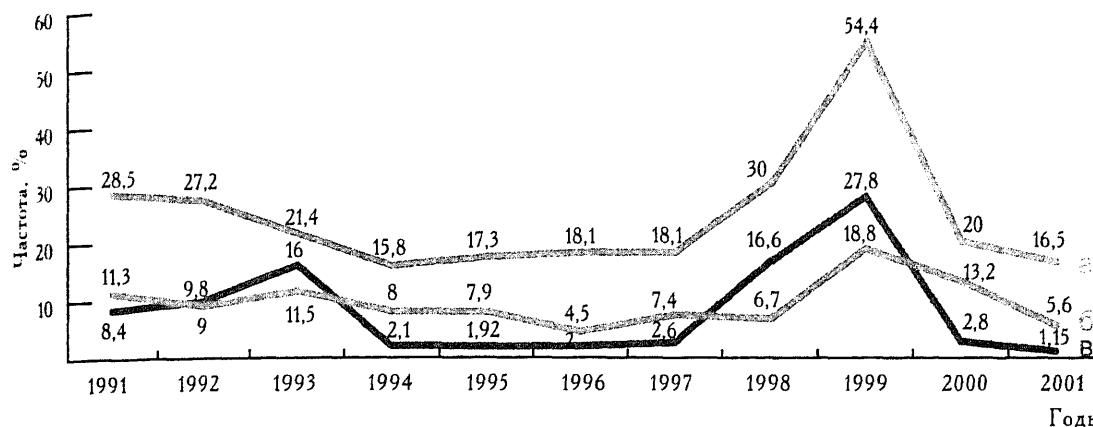


Рис. 1. Удельный вес различных ВУИ в структуре общей заболеваемости новорожденных (по данным ГУ НИИ А им. Д. О. Отта РАМН).

а — общее количество ВУИ различной этиологии, б — ВУИ неуточненной этиологии, в — ВУИ хламидийной этиологии.

интенсивным кровоснабжением (мозг, печень, сердце, почки) определяет особенности клинических проявлений заболевания в раннем неонатальном периоде жизни, а именно наличие генерализованной формы инфекции с поражением ЦНС (менингоэнцефалит), сердца (кардиомиопатия), легких (пневмония), желудочно-кишечного тракта и других органов, осложняющейся развитием ДВС-синдрома. Кроме того, наблюдаются локальные формы инфекций, когда в клинической картине заболевания преобладают симптомы поражения одной функциональной системы (например, атипичная пневмония или кардиомиопатия) и имеется неспецифическая симптоматика со стороны ЦНС (синдром гипервозбудимости или, напротив, синдром угнетения функций ЦНС) или желу-

доочно-кишечного тракта (гастропатия). Вместе с тем, у ряда детей клинические проявления заболевания в раннем неонатальном периоде жизни отсутствуют, что позволяет говорить о хронической персистирующей или латентной форме инфекции.

Анализируя особенности клинического течения ВУИ, мы установили, что в период с 1995 г. генерализованная форма инфекции не выявлялась, и в этот же период у каждого 5-го ребенка, инфицированного хламидиями, клинические симптомы заболевания в раннем неонатальном периоде жизни отсутствовали (рис. 3). Подобная закономерность наблюдается не только у доношенных, но и у недоношенных детей и совпадает с использованием для лечения хламидиоза у матерей макролидов последне-

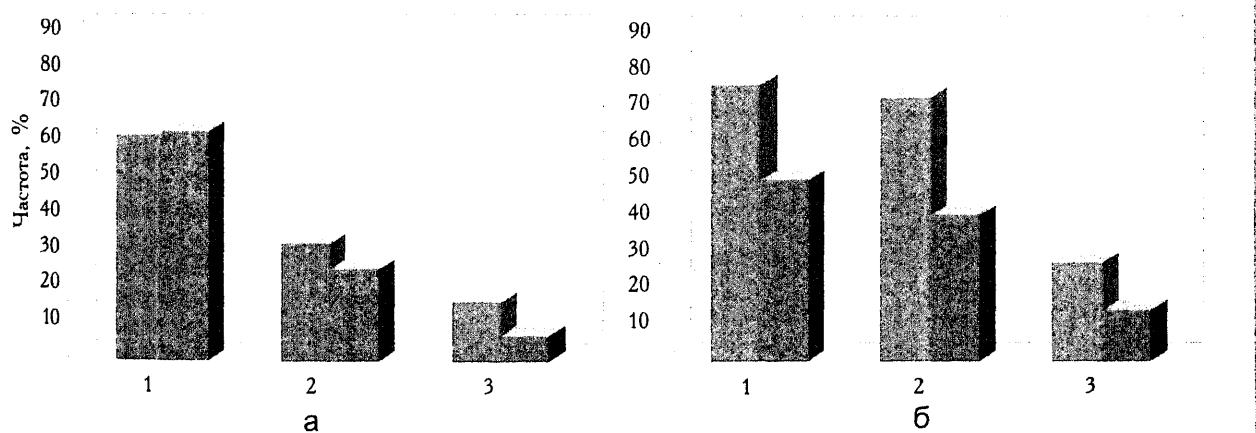


Рис. 2. Частота выявления *C. trachomatis* в различных биологических материалах у доношенных (а) и недоношенных (б) новорожденных.

1 — задняя стенка глотки, 2 — конъюнктива нижнего века, 3 — вульва; здесь на рис. 3: ■ 1991–1994 гг., ■ 1995–2001 гг.

Таблица 1

Частота выявления антител IgG к *C. trachomatis* у новорожденных с внутриутробной хламидийной инфекцией

Группы детей		Гестационный возраст, нед		
		менее 34	35–36	более 37
1-я группа	n	12	16	105
	1	9 (75%)	4 (25%)	24 (22,9%)
	2	3 (25%)	10 (62,5%)	74 (70,5%)
	3	0	2 (12,5%)	7 (6,6%)
2-я группа	n	6	14	201
	1	4 (66,7%)	4 (28,6%)	20 (9,9%)
	2	2 (33,3%)	7 (50%)	173 (86,1%)
	3	0	3 (21,4%)	8 (4%)

Титр IgG-антител к *C. trachomatis* у детей: 1 — отсутствует, 2 — меньше или равен титру матери, 3 — больше, чем у матери.

го поколения (вильпрафен, макропен, ровамицин). Исчезновение тяжелых генерализованных форм инфекции, с одной стороны, является положительным фактом, а, с другой стороны, не диагностированная в раннем неонатальном периоде инфекция ведет к длительной персистенции хламидий, что, по нашим данным, нарушает становление системы иммунитета и лежит в основе развития аллергических заболеваний, а также хронической патологии со стороны ЦНС и других функциональных систем организма ребенка [3, 7]. В связи с этим особую значимость для ранней диагностики хламидийной инфекции приобретает выявление новорожденных, относящихся к группе высокого риска внутриутробного инфицирования хламидиями. При этом важное место занимает оценка анамнеза матери, а именно диагностированный ранее урогенитальный хламидиоз, наличие аутоиммунных заболеваний, хронических заболеваний органов дыхания, желудочно-кишечного тракта, мочевыделительной системы, а также указаний на хронический аднексит, внематочную беременность, воспалительные изменения после абортов или предыдущих родов, угрозу прерывания настоящей беременности, преждевременное излитие околоплодных вод, отслойку плаценты. Наличие у новорожденного стигм дизэмбриогенеза, задержки внутриутробного развития, симптомов гипоксии и замедленной постнатальной перестройки гемодинамики — все это в совокупности с данными анамнеза матери является основанием для проведения лабораторной диагностики хламидийной инфекции и в случае выявления хламидий — выбора адекватной этиотропной терапии.

Лечение макролидами острой формы хламидийной инфекции оказывает быстрый клинический эффект и обеспечивает почти полную элиминацию возбудителя. Однако при терапии хронической персистирующей и латентной форм инфекции они оказываются неэффективными, поскольку чувствительны к макролидам — ингибиторам белкового синтеза только те внутриклеточные формы возбудителя — ретикулярные тельца, — которые находятся на стадии активного размножения. По нашим данным, терапия эритромицином (50 мг/кг/сут в течение 21 дня) в большинстве случаев ведет к клиническому выздоровлению, но персистенция хламидий на

первом году жизни была выявлена у 55% пролеченных доношенных и 75% недоношенных детей. В случае тяжелой генерализованной формы внутриутробной хламидийной инфекции эритромицин часто был неэффективен.

В связи с этим с 1994 г. в отделении новорожденных ГУ НИИ акушерства и гинекологии им. Д. О. Отта РАМН для лечения внутриутробной хламидийной инфекции был применен Сумамед (фирма «Плива»), который легко всасывается в тонком кишечнике, хорошо проникает через гистогематические барьеры и накапливается в тканях, где его концентрация в 10—100 раз превышает таковую в крови. Кроме того, он не только способен накапливаться в гранулоцитах и тканевых макрофагах, фибробластах, но и повышать их фагоцитарную активность. Сумамед метаболизируется в печени, причем не окисляется цитохромом Р 450 и поэтому не влияет на метаболизм других одновременно используемых препаратов, что особенно важно иметь в виду при выборе лекарственных средств для лечения новорожденных. Препарат легко может вводиться через зонд непосредственно в желудок в случае отсутствия сосательного рефлекса у недоношенных и больных детей.

Мы провели анализ эффективности различных схем лечения у 136 новорожденных, среди которых 20 детей (14,7%) были недоношенными (гестационный возраст 34—36 недель). В состоянии легкой асфиксии родились 16 доношенных и 7 недоношенных детей. У 12 доношенных и 6 недоношенных отмечена задержка внутриутробного развития (у 13 — гипотрофический, у 4 — гипопластический и у одного — смешанный варианты). Генерализованная форма инфекции наблюдалась у одного ребенка, родившегося на 28-й неделе беременности, еще у 3 глубоконедоношенных детей (гестационный возраст менее 34 недель) заболевание протекало по типу синдрома респираторных нарушений. Внутриутробная пневмония диагностирована у 22 доношенных и у 5 недоношенных детей. Рентгенографическое исследование показало у 12 детей снижение пневматизации легких, у 3 — двухстороннюю перибронхиальную инфильтрацию, у остальных — значительное усиление сосудистого рисунка. Клинические признаки пневмонии выявлялись на 1—4-й день жизни, дыхательная недостаточность была умеренно выражена, но во всех случаях сочеталась с симптомами нарушений функций сердечно-сосудистой системы (приглушенность или нечистота тонов сердца, систолический шум, тахикардия). На рентгенограмме обнаруживалось увеличение размеров сердца за счет правых отделов (шаровидное сердце). Эхокардиографическое исследование выявляло гипер- или гипокинетический вариант гемодинамики, а также изменения клапанного аппарата сердца в виде повышенной акустической плотности створок. ЭКГ свидетельствовала о наличии перегрузки правых отделов сердца, блокады правой ножки пучка Гиса, нарушений обменных процессов в миокарде. Еще у 18 детей, не имевших симптомов пневмонии, эти изменения со стороны сердечно-сосудистой системы были резко выражены. У 35 детей наблюдалась срыгивания, вздутие живота. У всех недоношенных детей и у каждого 2-го доношенного ребенка имелась неврологическая симптоматика (синдром гипервозбудимости или угнетения функций ЦНС). Нейросонография выявляла перивентрикулярный или диффузный отек мозга. Конъюнктивит отмечен у 5 детей в сочетании с другими проявлениями хламидийной инфекции.

В табл. 2 представлены схемы лечения Сумамедом различных форм хламидийной инфекции. Курсовая доза

Таблица 2

Схемы лечения Сумамедом различных форм хламидийной инфекции у новорожденных

Клинические формы инфекции	Схемы лечения Сумамедом		
	3-дневный курс	5-дневный курс	3-кратный курс (1-й, 7-й, 14-й день)
Генерализованная	—	1	—
Локальная	22	64	6
Бессимптомное течение (персистирующая или латентная)	32	10	1

препарата составила 30 мг/кг. При 3-дневном курсе она была разделена на 3 приема, а при 5-дневном — ребенок получал в 1-й день 10 мг/кг и в последующие 4 дня по 5 мг/кг за 1—1,5 ч до кормления. При 3-кратном приеме препарата курсовая доза была разделена на 3 приема.

Клинический эффект наблюдался на 2—3-й день у всех детей независимо от используемой схемы лечения. Он выражался в улучшении общего состояния ребенка прежде всего за счет нормализации функций ЦНС, появлялся сосательный рефлекс или возрастала активность сосания, начиналась прибавка массы тела. При пневмонии физикальные изменения в легких исчезали к 3—4-му дню приема препарата. К этому времени состояние всех детей расценивалось как удовлетворительное. Новорожденные хорошо переносили препарат, срыгиваний и явлений дисбактериоза не было. Одновременно дети в течение 5 дней получали Виферон в свечах по 150 ЕД 2 раза в сутки и при необходимости симпто-

матическую терапию. Персистенция хламидий после лечения была выявлена у 10% детей, которым применяли 1-ю и 2-ю схемы лечения. Анализ показал, что это были дети, получавшие в связи с тяжестью состояния с первых дней жизни в течение 5—7 дней ампициллин, который был у них заменен Сумамедом после обнаружения хламидий. Кроме того, у ряда детей имелось субклиническое течение заболевания, что характерно для персистирующей и латентной форм инфекции.

Проспективное наблюдение за детьми до 3-летнего возраста показало, что применение препарата в раннем неонатальном периоде не только у доношенных, но и у недоношенных детей, не оказывает неблагоприятных последствий. У всех детей отмечено мезосоматическое гармоничное развитие. Уже к 6 месяцам жизни все дети по массо-ростовым показателям соответствовали возрастной норме. Психомоторное развитие у 60 детей прослежено до года (оценку производили в 3, 6, 12 месяцев) и у 20 детей — до 2 лет. Только у 12 детей в первые месяцы жизни отмечались признаки легкой пирамидной недостаточности, которые исчезли к концу года в результате проведенной комплексной терапии. В конце 2-го года жизни только у 4 детей отмечена задержка речевого развития.

Таким образом, в последние годы увеличилась частота случаев бессимптомного течения внутриутробной хламидийной инфекции у новорожденных, что указывает на формирование ее персистирующей или латентной формы, диагностика и лечение которой значительно затруднены. Опираясь на клинический опыт и результаты наших научных исследований мы считаем, что для выявления хламидийной инфекции у новорожденных, относящихся к группе высокого риска внутриутробного заражения, необходимо использовать два метода лабораторной диагностики — метод полимеразной цепной реакции и выявление хламидий в культуре клеток. При этом материал для исследования должен включать не менее 4 проб (моча, кровь, соскобы с задней стенки глотки, конъюнктивы нижнего века, вульвы). Лечение персистирующей формы инфекции следует начинать лишь

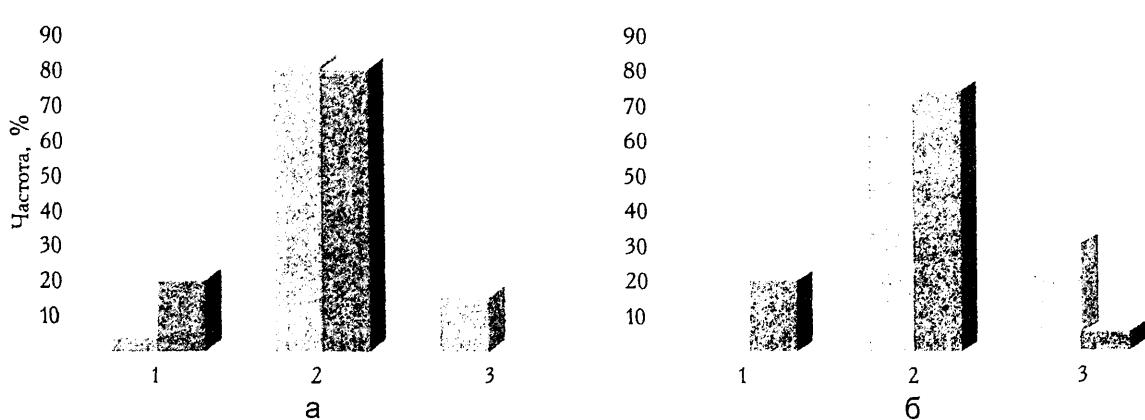


Рис. 3. Частота различных клинических форм хламидийной ВУИ у доношенных (а) и недоношенных (б) новорожденных за период 1991—2001 гг. (по данным ГУ НИИ АГ им. Д. О. Отта РАМН).

1 — латентная форма, 2 — локальная форма, 3 — генерализованная форма.

после оценки интерферонового статуса ребенка. В случае увеличенной в 2—3 раза по сравнению с нормой продукции γ -интерферона показано назначение Сумамеда по схеме 1-й, 7-й и 14-й день приема. При отсутствии подобной реакции Сумамед назначают по данной схеме лишь после недельного курса Виферона, который продолжается еще в течение 2—3 недель в сочетании с антиоксидантами. Подобная терапия приводит к полной эрадикации возбудителя, что подтверждается результатами контрольных исследований спустя 3 месяца после ее завершения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Барашнев Ю. И., Бубнова Н. И., Сорокина З. Х. и др. // Рос. вестн. перинатол. и педиатр. — 1998. — № 4. — С. 6—12.

2. Барашнев Ю. И., Антонов А. Г., Кудашов Н. И. // Акуш. и гинекол. — 1994. — № 4. — С. 26—31.
3. Евсюкова И. И., Королёва Л. И., Савичева А. М., Фоменко Б. А. // Рос. вестн. перинатол. и педиатрии. — 2000. — № 1. — С. 14—17.
4. Евсюкова И. И. // Педиатрия. — 1997. — № 3. — С. 77—80.
5. Евсюкова И. И. // Рос. вестн. перинатол. и педиатрии. — 2001. — № 3. — С. 11—16.
6. Самсыгина Г. А., Буслаева Г. Н., Непокульчицкая Н. В. // Педиатрия. — 1997. — № 4. — С. 59—62.
7. Королёва Л. И. // Рос. вестн. перинатол. и педиатрии. — 2000. — № 5. — С. 15—19.
8. Scachter J. // Proceedings 4-th meeting of the European society for Chlamydia research. / Ed. by Pekka Saikki. — Helsinki, 2000. — Р. 307—310.