

На правах рукописи

Дорохова Лариса Николаевна

**ТЕЧЕНИЕ БЕРЕМЕННОСТИ И ИСХОД РОДОВ У ЖЕНЩИН
С ДИСПЛАЗИЕЙ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ,
НОСИТЕЛЕЙ СЕМЕЙСТВА ГЕРПЕС ВИРУСОВ**

14.01.01 – акушерство и гинекология

Автореферат

диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Кемерово – 2013

Работа выполнена в Государственном бюджетном образовательном учреждении высшего профессионального образования «Кемеровская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра акушерства и гинекологии № 1

Научный руководитель:

доктор медицинских наук

Мозес Вадим Гельевич

Официальные оппоненты:

Уткин Евгений Валентинович – доктор медицинских наук, доцент, ГБОУ ВПО «Кемеровская государственная медицинская академия» Минздрава России, профессор кафедры акушерства и гинекологии №2

Соколова Татьяна Михайловна – доктор медицинских наук, ГБОУ ВПО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, профессор кафедры акушерства и гинекологии педиатрического факультета

Ведущая организация: Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита диссертации состоится «___» _____ 2013 г. в ___ часов на заседании диссертационного совета Д 208.035.01 при ГБОУ ВПО КеМ ГМА Минздрава России по адресу: 650029, г. Кемерово, ул. Ворошилова, 22а.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ГБОУ ВПО КеМ ГМА Минздрава России

Автореферат разослан «___» _____ 2013 г.

Ученый секретарь диссертационного совета,
доктор медицинских наук, профессор

Коськина Елена Владимировна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования. Вирусные инфекции являются наиболее частыми и опасными заболеваниями, которые обуславливают неблагоприятное течение и исход беременности, патологию плода и новорожденного, высокую материнскую и перинатальную заболеваемость и смертность, что определяет актуальность всестороннего изучения этой проблемы (Кузьмин В.Н., 2008; Velu P.P., 2011; Leung J., 2012). Вирусы семейства герпес вирусов представляют особую проблему в связи с широким распространением их среди женщин детородного возраста, возникновением осложнений и акушерской патологии во время беременности, в родах, послеродовом периоде, эмбрио и фетопатии, внутриутробной и перинатальной инфекции (Кулаков В.И., 2007; Долгушина Н.В., 2009; Sugiura A., 2012). Инфицированность населения вирусами, принадлежащими к семейству герпес вирусов, достигает 90% (Кузьмин В.Н., 2005; Majewski S., 2012; Polilli E., 2012). Частота герпетической инфекции (ВПГ) у беременных колеблется в пределах от 14 до 36%. Причем более чем в половине случаев заболевание не диагностируется и протекает бессимптомно (Holub M., 2009; Cherpes T.L., 2012). Частота инфицирования цитомегаловирусом (ЦМВ) в различных странах мира колеблется от 50 до 95%, причем у 0,2 – 2,2% новорожденных диагностируется внутриутробное заражение ЦМВ, с развитием у 10-15 % из них в последующие годы тяжелых психомоторных и соматических нарушений (Кузьмин В.Н., 2005; Iwai R., 2010).

Большинство исследователей сходятся во мнении, что дебют инфекции у женщины во время беременности и внутриутробное инфицирование плода вирусами семейства герпес вирусов представляет особую опасность, обусловленную высоким риском поражения внутренних органов плода и новорожденного (Nigro G., 2009; Guerra B., 2012). С другой стороны, к проблеме носительства инфекции у беременных на сегодня существуют два диаметрально противоположных подхода. Некоторые исследователи считают, что отсутствует четкая взаимосвязь между выраженностью клинических проявлений инфекции у матери и степенью поражения плода. В свою очередь, выявляемые антитела иммуноглобулины класса G у матери к инфекционному агенту защищают плод (Стрижаков А.Н., 2004; Цхай В.Б., 2007; Westhoff G.L., 2011). Другим мнением является то, что носительство хронической инфекции оказывает негативное влияние на течение и исход беременности и родов. При носительстве вирусов герпес группы это может проявляться в увеличении частоты ранних токсикозов, гестозов, угрозы прерывания беременности, хронической внутриутробной гипоксии и гипотрофии плода. Исходы беременности у женщин с вирусными инфекциями могут проявляться самопроизвольными выкидышами, антенатальной гибелью плода, аномалиями его развития (Mortensen P.B., 2011; Lombardi G., 2012). Эти противоречия объясняют отсутствие единых подходов к ведению таких женщин (Адамян Л.В., 2005).

Сегодня наблюдается истинное увеличение частоты внутриутробного инфицирования (Posival A., 2012; Alvarez Dominguez E., 2012). Это связывают с ростом в человеческой популяции «прослойки» иммунодефицитных лиц, у которых на фоне транзиторной гестационной иммуносупрессии повышается риск реализации вирусных инфекций (Сухих Г.Т., 2007). Среди них наибольший интерес представляют женщины с врожденной недостаточностью соединительной ткани. Это обусловлено тем, что дисплазия соединительной ткани широко распространена в общей популяции и достигает 35% среди практически здоровых людей, причем 70% из них составляют женщины (Головский Б.В., 2010).

Современная классификация делит дисплазию соединительной ткани на две большие группы. К первой группе относят так называемые дифференцированные соединительнотканые дисплазии: синдром Элерса-Данло, Марфана, несовершенного остеогенеза и др. Пациенты этой группы имеют ярко выраженные клинические проявления, так как недостаточность соединительной ткани у них связана с определенными типами коллагена. Эта группа легка в диагностике и хорошо описана в литературе (Верещагина Г.Н., 2008; Нечаева Г.И., 2008). Противоположными являются недифференцированные формы дисплазии соединительной ткани (НФДСТ), так как они не связаны с поражением определенного типа коллагена, и поэтому проявляются полисистемной висцеральной патологией. Так как НФДСТ проявляется различной степенью функционального и органического поражения органов и систем, что затрудняет ее диагностику, многие авторы считают ее междисциплинарной проблемой (Козина О.В., 2008; Кадурина Т.И., 2009; Адамян Л.В., 2010). Многочисленными исследованиями показано, что лица, страдающие НФДСТ, относятся к категории часто болеющих людей, что связано с нарушениями в иммунной системе (Яковлев В.М., 2005; Головский Б.В., 2010; Poloskey S.L, 2012). Логично предположить, что присоединение транзиторной гестационной иммуносупрессии и вирусиндуцированной иммуносупрессии может повысить риск неблагоприятного течения беременности и исхода родов у женщин с НФДСТ, носителей семейства герпес вирусов. Однако сегодня отсутствуют убедительные данные, доказывающие или опровергающие это предположение, что ставит под вопрос целесообразность проведения специфической и неспецифической профилактики реализации ЦМВ и ВПГ во время беременности у данной категории больных.

Таким образом, изучение иммунного статуса, течения гестационного процесса, ближайших и отдаленных результатов родов у женщин с НФДСТ, носителей семейства герпес вирусов (ЦМВ и ВПГ) является значимым для практического здравоохранения и определяет актуальность проблемы, избранной для исследования.

Цель исследования: разработать подходы к прогнозированию акушерских и перинатальных осложнений у беременных с дисплазией соединительной ткани, носителей семейства герпес вирусов.

Задачи исследования:

1. Выявить фенотипические проявления недифференцированных форм дисплазии соединительной ткани у беременных, носителей семейства герпес вирусов.

2. Оценить иммунный статус и течение инфекционного процесса у беременных с недифференцированными формами дисплазии соединительной ткани, носителей семейства герпес вирусов.

3. Установить особенности течения беременности и исходы родов у женщин с недифференцированными формами дисплазии соединительной ткани, носителей семейства герпес вирусов.

4. Определить прогностическую значимость факторов риска неблагоприятной реализации вирусной инфекции у беременных с недифференцированными формами дисплазии соединительной ткани, носителей семейства герпес вирусов.

Научная новизна. Впервые выявлено, что у беременных, носителей семейства герпес вирусов, фенотипические проявления недифференцированных форм дисплазии соединительной ткани характеризуются высокой гетерогенностью с преобладанием поражения мочевыделительной системы (пиелонефрит); костно-мышечной системы (сколиоз и гипотония мышц); косметического синдрома (приращенные мочки ушей); патологии органа зрения (миопия средней и высокой степени); сердечно-сосудистой системы (пролапс митрального клапана, вегето-сосудистая дистония); желудочно-кишечного тракта (гастродуоденит, холецистит).

Новыми являются данные о снижении у беременных с недифференцированными формами дисплазии соединительной ткани, носителей семейства герпес вирусов, общих показателей иммунитета, показателей врожденного иммунитета, клеточного и гуморального адаптивного иммунитета. Впервые показано, что нарушения в системе клеточного и гуморального иммунитета у данной категории беременных повышают риск неблагоприятного течения инфекционного процесса, который ограничивается плацентой; неблагоприятно влияют на течение беременности, увеличивая риск субкомпенсированной плацентарной недостаточности; ухудшают перинатальные исходы, повышая частоту асфиксии новорожденного. Полученные результаты расширяют наши знания о влиянии наследственных коллагенопатий на состояние иммунитета, течение инфекционного процесса, течение беременности и исход родов.

Уточнен патогенез течения инфекционного процесса семейства герпес вирусов во время беременности у женщин с недифференцированными формами дисплазии соединительной ткани. Новыми являются данные об отсутствии внутриутробного инфицирования плода у таких пациентов. Показано, что неблагоприятная реализация вирусной инфекции у беременных с недифференцированными формами дисплазии соединительной ткани, которая

была ограничена плацентой, ухудшает показатели качества жизни их детей в периоде раннего детства.

Практическая значимость работы. Выявленный спектр фенотипических проявлений дисплазии соединительной ткани у беременных, носителей семейства герпес вирусов, позволяет определить предикторы неблагоприятного течения инфекционного процесса и разработать подходы к прогнозированию акушерских и перинатальных осложнений у данной категории пациентов.

Данные о состоянии клеточного и гуморального иммунитета показали, что беременные с недифференцированными формами дисплазии соединительной ткани, носители семейства герпес вирусов, относятся к группе высокого риска по неблагоприятному течению инфекционного процесса, что позволило обосновывать необходимость разработки профилактических мероприятий у данных пациентов.

Низкие показатели качества жизни в послеродовом периоде у женщин с недифференцированными формами дисплазии соединительной ткани, носителей семейства герпес вирусов, обосновывает необходимость проведения профилактических мероприятий у этой категории пациентов.

Результаты исследования позволили выявить дополнительные критерии для проведения постоянного кардиомониторного наблюдения женщин в родах.

Исследование течения инфекционного процесса у беременных с недифференцированными формами дисплазии соединительной ткани, носителей семейства герпес вирусов, показало, что при наличии одного и более факторов риска неблагоприятной реализации вирусной инфекции пациентки нуждаются в расширенном антенатальном наблюдении.

Внедрение результатов исследования в практику. Результаты исследования и вытекающие из них практические рекомендации внедрены в практику работы женских консультаций города Кемерово, консультативной поликлиники и родильного дома МБУЗ ДГКБ№5 города Кемерово. Основные положения диссертации включены в материалы лекционного курса, программу семинарских и практических занятий для обучения студентов, врачей-интернов, клинических ординаторов, врачей акушеров-гинекологов на кафедрах акушерства и гинекологии №1 и №2 ГБОУ ВПО КемГМА Министерства здравоохранения Российской Федерации (№185/1 от «14» июня 2012 года; №99 от «19» сентября 2012 года; №101 от «19» сентября 2012 года; №317/1 от «27» ноября 2012 года).

Апробация работы. Материалы диссертации доложены и обсуждены на Всероссийской научно-практической конференции «Здоровье девочки, девушки, женщины» (Томск, 23-24 ноября 2010 г); на межрегиональной научно-практической конференции «Ксеностальная система в живой природе и социуме» (Кемерово, 10 декабря 2010 г); на областном дне специалиста врача-уролога и врача акушера-гинеколога (Кемерово, 2 февраля 2011 г); на IX городской научно-практической конференции «Актуальные вопросы

муниципального здравоохранения» (Кемерово, 5 апреля 2011 г); на IV Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Актуальные вопросы внутренней патологии. Дисплазия соединительной ткани». (Омск, 2-3 июня 2011 г); на заседаниях научно-плановых комиссий кафедры акушерства и гинекологии №1 ГБОУ ВПО КемГМА Минздрава России.

Публикации. По теме диссертации опубликовано 6 печатных работ, из них 5 в периодических изданиях, рекомендуемых ВАК РФ для публикаций основных результатов, отражающих содержание кандидатских и докторских диссертаций.

Основные положения диссертации, выносимые на защиту.

1. Сочетание у женщин недифференцированных форм дисплазии соединительной ткани и носительства семейства герпес вирусов сопровождается высокой частотой акушерских осложнений (угроза преждевременных родов - 37,3%, субкомпенсированная плацентарная недостаточность - 78,4%) и перинатальных осложнений (асфиксия новорожденного средней степени тяжести - 17,6%; послеродовая энцефалопатия - 43,3%; гипотрофия - 76,7%; рахит - 26,7; дефицит массы тела - 46,7%; рецидивирующие респираторные вирусные инфекции - 80%).

2. Состояние клеточного и гуморального иммунитета у беременных с недифференцированными формами дисплазии соединительной ткани, носителей семейства герпес вирусов, характеризуется выраженными изменениями: недостаточностью абсолютного количества лейкоцитов и лимфоцитов; дефицитом тотальных Т-лимфоцитов (CD3), дефицитом Т-хелперов (CD4); снижением иммунорегуляторного коэффициента, низким содержанием IgA, высокой концентрацией IgM, повышением относительного количества естественных киллерных лимфоцитов, увеличением уровня В-лимфоцитов (CD20).

3. Реактивация инфекционного процесса во время беременности у женщин с недифференцированными формами дисплазии соединительной ткани, носителей семейства герпес вирусов, увеличивает риск реализации неблагоприятного течения инфекционного процесса, который ограничивается плацентой.

Объем и структура диссертации. Диссертация изложена на 112 страницах машинописного текста и содержит введение, обзор литературы, пять глав собственных исследований, заключение, выводы, практические рекомендации. Библиографический указатель включает 126 отечественных и 88 зарубежных источников. Работа иллюстрирована 31 таблицей и 2 рисунками.

Личный вклад. Формирование рабочей гипотезы, разработка дизайна исследования, анализ литературных данных по теме, определение темы исследования, сбор, обработка и статистический анализ материала, написание диссертации выполнено лично автором.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования. Исследование проводилось в период с 2006 по 2010 год. На первом этапе проведено эпидемиологическое сплошное исследование. Обследовано 600 беременных женщин, обратившихся за медицинской помощью в МБУЗ ДГКБ №5 г. Кемерово.

Критерии включения женщин в исследование были следующие: первый триместр беременности; подписание информированного согласия на участие в исследовании. Критерии исключения были следующие: наличие тяжелой акушерской патологии (тяжелая преэклампсия, гемолитическая болезнь плода), ИППП, аутоиммунных заболеваний, экстрагенитальной патологии в стадии декомпенсации; отказ пациента от участия в исследовании.

У всех женщин в первом триместре беременности выявлялась персистирующая инфекция семейства герпес вирусов: вируса простого герпеса и цитомегаловируса. Вирусная инфекция верифицировалась на основании серологического исследования, при котором определялся уровень специфических иммуноглобулинов класса IgG и IgM к ЦМВ и ВПГ в сыворотке крови и индекса avidности методом ИФА с использованием тестовых систем ЗАО «Вектор-Бэст»; выделения ДНК ЦМВ и ВПГ методом ПЦР в реальном времени.

У всех пациенток выявлялись фенотипические проявления НФДСТ при помощи функциональных и оценочных проб по методике В.М. Яковлева (1994); диагностически значимым критерием НФДСТ являлось наличие 5 и более стигм дизэмбриогенеза у обследуемой пациентки. При объективном осмотре проводилось антропометрическое обследование, при котором масса тела определялась с помощью медицинских весов с точностью до 0,05 кг, длина тела измерялась ростомером с точностью до 0,01 м; оценивалась пропорциональность длины и массы тела. Для оценки дефицита массы тела использовался росто-весовой индекс Варги: $ИВ = \frac{\text{масса тела в граммах}}{\text{рост см}^3} - \frac{\text{возраст}}{100}$. Величина ИВ, равная 1,5-1,7, расценивалась как умеренное снижение массы тела. Величина ИВ менее 1,5 расценивалась как выраженное снижение массы тела. При объективном осмотре оценивалось состояние кожных покровов, при этом определялась растяжимость кожи на тыле кисти и внешнем конце ключицы. Безболезненное растягивание кожи более 3 см расценивалось как гиперэластичность. Тщательно выявлялось наличие атрофических белых стрий, участков гипер- и депигментации, геморрагий, гипертрихоза, телеангиоэктазий, заживления кожи в виде папиросной бумаги. В случае снижения или отсутствия естественной упругости и эластичности кожи она оценивалась как «дряблая». У пациенток с видимой сосудистой сетью на груди, спине и конечностях кожа расценивалась как тонкая, «просвечивающая». Астенический тип телосложения определялся по критериям А.А. Богомольца при помощи соматоскопии, в случае преимущественного роста в длину, преобладания конечностей над туловищем, преобладания грудной клетки над животом, преобладания продольных

размеров над поперечными. Оценивалась форма грудной клетки, астеническая форма характеризовалась уменьшением поперечного размера, острым эпигастральным углом, полувертикальным и вертикальным ходом ребер, узкими межреберными промежутками, нередко — крыловидными лопатками; степень воронкообразной деформации оценивалась по критериям Н.И. Кондрашина (1984) и индексу Gizycka. Патология позвоночника (кифосколиоз, сколиоз, сглаженность физиологических лордозов, «прямая спина») выявлялась при объективном осмотре. Степень сколиоза оценивалась по В.Д. Чаклину. Клинически и при помощи плантографии выявлялось наличие, степень и характер плоскостопия, наличие сандалевидной щели (расстояние между 1 и 2 пальцами стопы равно или больше ширины второго пальца), преобладание длины второго пальца стопы над первым. Оценивались внешние признаки диспластических изменений скелета. Арахнодактилия диагностировалась при помощи теста большого пальца и теста запястья. Гипермобильность суставов оценивалась по критериям, предложенным W. Davis (1970): приведение первого пальца кпереди, тыльное сгибание пятого пальца более 90° , переразгибание локтевого сустава более 10° , переразгибание коленного сустава более 10° , касание ладонями пола при наклоне вперед. Максимальная величина теста - 9 баллов, при этом за 1 балл считалось патологическое переразгибание одного сустава на одной стороне. Значение 0-2 интерпретировалось как физиологический вариант, 3-5 - как умеренная гипермобильность суставов, 6-9 - как выраженная гипермобильность суставов. Плоскостопие диагностировалось при помощи плантографии и с помощью метода Фрилянда - определения подометрического индекса = высота стопы (расстояние, измеренное от пола до верхней поверхности ладьевидной кости на 1,5 см кпереди от голеностопного сустава, мм) \times 100 / длину стопы (расстояние от кончика 1 пальца до задней округлости пятки, мм). Индекс нормального свода колеблется в пределах 31-29; индекс 29-25 указывает на пониженный свод; индекс ниже 25 - на значительное плоскостопие. Нарушение рефракции в результате миопии, гиперметропии, астигматизма, дистопии хрусталика выявлялось при опросе и при консультации окулиста. Варикозное расширение вен нижних конечностей диагностировалось при объективном исследовании.

На втором этапе проведено проспективное когортное исследование, отобрано 133 беременных женщины, соответствующих критериям включения, которые затем были разделены на три группы: основную (51 женщина), группу сравнения (50 женщин) и контрольную группу (32 женщины) (рисунок 1).

Критерии включения в основную группу были следующие: наличие у беременной НФДСТ в сочетании с носительством семейства герпес вирусов. Критерии исключения женщин из основной группы были следующие: отсутствие у них НФДСТ и/или носительства семейства герпес вирусов.

Критерии включения в группу сравнения были следующие: отсутствие у беременной НФДСТ и наличие носительства семейства герпес вирусов.

Критерии исключения женщин из группы сравнения были следующие: наличие у них НФДСТ и/или отсутствие носительства семейства герпес вирусов.

Критерии включения в контрольную группу были следующие: отсутствие у беременной НФДСТ и отсутствие носительства семейства герпес вирусов. Критерии исключения женщин из основной группы были следующие: наличие у них НФДСТ и/или носительства семейства герпес вирусов.



Р и с у н о к 1 – Дизайн исследования

У всех женщин изучался иммунный статус, который включал в себя обследование гуморального и клеточного иммунитета во втором триместре беременности. Для исследования гуморального иммунитета проводилось качественное и количественное определение иммуноглобулинов G, A, M в сыворотках крови человека методами иммуноэлектрофореза, радиальной иммунодиффузии, преципитации в геле. Клеточный иммунитет исследовали на проточном иммуноцитометре Becton Dickinson (BD), Epics (USA) с (CD). Для этой цели использовали набор смесей моноклональных антител: CD3/CD4 – тотальные Т-лимфоциты; CD3/CD20 – тотальные В-лимфоциты; CD14/CD45 – тотальные лейкоциты; CD3/CD8 – Т-киллеры/Т-супрессоры; CD3/CD16/CD56 – естественные киллерные Т-лимфоциты (CD3+,CD16+,CD56+) и естественные

киллерные лимфоциты (CD3-, CD16+, CD56+); CD3/HLADR – активированные Т-лимфоциты (BD, USA). Методика непрямой иммунофлюоресценции выполнялась согласно прилагаемым инструкциям фирмы – производителя.

Всем беременным женщинам проводилось общее клиническое и акушерское исследование; ультразвуковая фетометрия и доплерометрия сосудов фетоплацентарной системы по общепринятой методике (Медведев М.В.2010); кардиотокографическое обследование по методике (W.M. Fischer 1976).

Во всех случаях проводились гистологическое исследование плацент, идентификация вирусных возбудителей ВПГ и ЦМВ в тканях плаценты методом РИФ; проводилось исследование пуповинной крови новорожденных ИФА на ВПГ и ЦМВ.

На втором этапе исследования у всех обследуемых женщин через 6 месяцев после родов проводилась оценка качества жизни методом анкетирования с использованием русскоязычной версии неспецифического опросника «SF-36 Health Status Survey», адаптированного Межнациональным Центром исследования качества жизни (МЦИКЖ, г. Санкт-Петербург) в 1998г. Используемая версия опросника SF-36 была нормирована для общей популяции в США и репрезентативных выборок в Австралии, Франции, Италии, России, в том числе у женщин во время беременности и в послеродовом периоде. Все 36 пунктов опросника сгруппированы в восемь шкал: физическое функционирование, ролевая деятельность, телесная боль, общее здоровье, жизнеспособность, социальное функционирование, эмоциональное состояние и психическое здоровье (Dias-Вихо J.A., 2002). Количественно оценивались следующие показатели:

1. Физическое функционирование (Physical Functioning - PF), отражающее степень, в которой физическое состояние ограничивает выполнение физических нагрузок (самообслуживание, ходьба, подъем по лестнице, переноска тяжестей и т.п.).

2. Ролевое функционирование, обусловленное физическим состоянием (Role-Physical Functioning - RP), — влияние физического состояния на повседневную ролевую деятельность (работу, выполнение повседневных обязанностей).

3. Интенсивность боли (Bodily pain - BP) и ее влияние на способность заниматься повседневной деятельностью, включая работу по дому и вне дома.

4. Общее состояние здоровья (General Health - GH) - оценка больным своего состояния здоровья в настоящий момент и перспектив лечения.

5. Жизненная активность (Vitality - VT) подразумевает ощущение себя полным сил и энергии или, напротив, обессиленным.

6. Социальное функционирование (Social Functioning - SF) определяется степенью, в которой физическое или эмоциональное состояние ограничивает социальную активность (общение).

7. Ролевое функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием (Role-Emotional - RE), предполагает оценку степени, в которой эмоциональное состояние мешает выполнению работы или другой

повседневной деятельности (включая большие затраты времени, уменьшение объема работы, снижение ее качества и т.п.).

8. Психическое здоровье (Mental Health - MH), характеризует настроение: наличие депрессии, тревоги; общий показатель положительных эмоций.

Показатели каждой шкалы варьируются между 0 и 100, где 100 представляет полное здоровье; все шкалы формируют два показателя: душевное и физическое благополучие. Результаты представлены в виде оценок в баллах по 8 шкалам, составленным таким образом, что более высокая оценка указывает на более высокий уровень качества жизни. Расчет показателей проводился по специальному ключу, разработанному для каждого признака создателями опросника SF-36.

На втором этапе исследования 86 детям первого года жизни и в периоде раннего детства проводилась комплексная оценка здоровья и качества жизни с использованием родительской формы русскоязычной адаптированной версии опросника ФГУ РИО ЦНИИОИЗ (Центральный научно-исследовательский институт организации и информатизации здравоохранения Росздрава). Вопросы родительской формы опросника сгруппированы в четыре шкалы: физическое, психо-эмоциональное, социальное и умственное функционирование. Суммарный показатель качества жизни ребенка выражался в баллах, характеризующих наличие проблем по каждому из учитываемых видов функционирования. Чем выше балл результата анкетирования, тем больше проблем и нарушений того или иного функционирования.

В процессе статистической обработки материала в целях определения представительности материала и рационального выбора методов оценки результатов исследования рассчитывался необходимый объем наблюдений, выяснялся характер распределения количественных признаков в совокупности. Формирование электронной базы данных и сводных таблиц проводилось с использованием программы Microsoft Office Excel 2003 (лицензионное соглашение 74017-640-0000106-57177). Для статистического анализа материала использовался пакет прикладных программ Statistica 6.1 (лицензионное соглашение BXXR006B092218FAN11), Primer of biostatistics 4.03.

Характер распределения количественных признаков оценивался с помощью критерия Шапиро-Уилка. Описание количественных признаков, подчиняющихся закону нормального распределения, представлено средней величиной (M) и стандартным отклонением (s), количественные признаки, не подчиняющиеся закону нормального распределения, представлены в формате медиана (Me) и интерквартильный размах (25-й; 75-й процентиля).

Опросники, имеющие дискретные шкалы, описывались медианой (Me), процентиями распределения и представлены в формате Me (25-й; 75-й процентиля).

При сравнении двух зависимых групп использовали критерий Вилкоксона (T). При сравнении двух независимых групп использовался критерий Манна - Уитни (U). Доверительные интервалы рассчитывались по методу Уилсона с поправкой на непрерывность. Проверка статистической

значимости различий между относительными частотами двух или большего числа событий осуществлялась при помощи критерия Пирсона χ^2 . Если сумма частот была небольшой, то использовался точный критерий Фишера. При проверке нулевых гипотез критическое значение уровня статистической значимости принималось равным 0,05. В случае превышения достигнутого уровня значимости (p) статистического критерия этой величины принималась нулевая гипотеза (В.В. Власов, 2001).

Для определения прогностической значимости факторов риска неблагоприятной реализации вирусной инфекции использовалась таблица сопряженности 2×2 с вычислением статистик связи с поправкой Йетса (В.П. Леонов, 2011) (<http://www.biometrica.tomsk.ru/freq2.htm>).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Беременные с НФДСТ, носители семейства герпес вирусов, имели антропометрические маркеры поражения соединительной ткани: более высокий средний рост (166,7(5,9)см в основной и 162,9(5,1)см в группе сравнения, $p=0,001$; 163,1(5,1)см в контрольной группе, $p=0,011$) в сочетании с низким средним весом (59,7(9,6)кг и 69,4(16,2)кг соответственно, $p=0,001$; 64,2(11,3)кг в контрольной группе, $p=0,05$). Об этом же свидетельствовало преобладание в основной группе женщин, имеющих росто-весовой индекс Варги до 1,5 - 15,6% (8/51), тогда как в группе сравнения и в контрольной группе женщин с низким росто - весовым индексом Варги не отмечено. Росто-весовой индекс Варги от 1,5 до 1,7 во всех трех группах достоверно не различался (19,6% (10/51) и 8% (4/50) соответственно, $p=0,162$; в контрольной группе – 6,3% (2/32), $p=0,173$). У беременных в группе сравнения и контрольной группе росто-весовой индекс Варги чаще равнялся 1,7 и выше (64,8% (33/51) и 92 % (46/50) соответственно, $p=0,002$; в контрольной группе 93,7% (30/32), $p=0,001$).

Все пациентки основной группы имели 5 и более стигм дизэмбриогенеза, которые по современным представлениям являются предикторами заболеваний органов и систем (Нечаева Г.И., 2009). Фенотипические проявления у беременных с НФДСТ характеризовались выраженной гетерогенностью и полисистемностью, однако было выявлено преобладание костно-мышечных, косметических и висцеральных фенотипических проявлений. Среди костно-мышечных фенотипических проявлений НФДСТ у беременных основной группы была выявлена высокая частота торакодиафрагмального синдрома (сколиоз у 23,5% (12/51) и 4% (2/50) соответственно, $p=0,011$; контрольная группа 0%, $p=0,008$); мышечного (гипотония мышц 21,5% (11/51) и 4% (2/50) соответственно, $p=0,019$; контрольная группа 0%, $p=0,013$). Из косметических проявлений НФДСТ в основной группе преобладало приращение мочек ушей (37,3% (19/51) и 4% (2/50) соответственно, $p=0,001$; контрольная группа 0%, $p=0,001$). Среди висцеральных фенотипических проявлений НФДСТ у женщин основной группы преобладало поражение сердечно-сосудистой системы: клапанный синдром (пролапс митрального клапана 1-2 степени у 35,2% (18/51) и 4% (2/50) соответственно, $p=0,001$; контрольная группа 3,1% (1/32), $p=0,002$); синдром патологии органа зрения (нарушение рефракции у 27,4% (14/51) и 10%

(5/50) соответственно, $p=0,047$; контрольная группа 3,1% (1/32), $p=0,012$). Полученные результаты подтверждают данные о том, что наиболее частыми висцеральными проявлениями НФДСТ являются заболевания сердечно-сосудистой и костно-мышечной систем (Нечаева Г.И., 2008).

Изучение анамнеза показало, что беременные с НФДСТ, носители семейства герпес вирусов, чаще страдали соматическими и гинекологическими заболеваниями, многие из которых ассоциируются с висцеральными проявлениями недостаточности соединительной ткани (Roldan, J. F., 2008): анемией различной степени (47,1% (24/51) в основной и 18% (9/50) в группе сравнения соответственно, $p=0,004$; 9,4% (3/32) в контрольной группе, $p=0,001$); гастродуоденитом (37,3% (19/51) и 18% (9/50) соответственно, $p=0,05$; 12,5% (4/32) в контрольной группе, $p=0,028$); холециститом (15,6% (8/51) и 2% (1/50) соответственно, $p=0,039$, 0% в контрольной группе, $p=0,048$); пиелонефритом (27,4% (14/51) и 10% (5/50) соответственно, $p=0,047$; 6,3% (2/32) в контрольной группе, $p=0,036$). В структуре перенесенных гинекологических заболеваний у беременных с НФДСТ чаще встречались эрозия шейки матки (49% (25/51) в основной группе и 18% (9/50) в группе сравнения, $p=0,002$; 21,9% (7/32) в контрольной группе, $p=0,025$); неспецифический кольпит (27,4% (14/51) и 6% (3/50) соответственно, $p=0,009$; 6,3% (2/32) в контрольной группе, $p=0,036$).

Беременность у женщин с НФДСТ, носителей семейства герпес вирусов, чаще имела осложненное течение. В первом триместре у женщин основной группы чаще диагностировался угрожающий выкидыш, требовавший стационарного или амбулаторного лечения (58,8% (30/51) в основной группе и 34% (17/50) в группе сравнения, $p=0,021$; 15,6% (5/32) в контрольной группе, $p=0,001$). У беременных основной группы второй триместр чаще осложнялся угрозой преждевременных родов, требовавший стационарного или амбулаторного лечения (50,9% (26/51) и 28% (14/50) соответственно, $p=0,031$; 21,8% (7/32) в контрольной группе, $p=0,016$). У беременных основной группы чаще отмечались эпизоды обострения ВПГ 1 и 2 типа (17,6% (9/51), и 2% (1/50) соответственно, $p=0,021$), тогда как в контрольной группе обострения ВПГ не отмечалось (0%, $p=0,031$). В третьем триместре беременности у женщин основной группы чаще выявлялась угроза преждевременных родов (37,3% (19/51) и 18% (9/50) соответственно, $p=0,052$; в контрольной группе 12,5% (2/32), $p=0,028$); маловодие (25,5% (13/51) и 8% (4/50), $p=0,037$; 3,1% (1/32) в группе контроля, $p=0,019$); СЗРП (78,4% (40/51) и 58% (29/50) соответственно, $p=0,046$; в контрольной группе 34,4% (11/32), $p=0,001$).

Многочисленными исследованиями показано, что лица, страдающие НФДСТ, относятся к категории часто болеющих людей, что связано с нарушениями в иммунной системе (Яковлев В.М., 2005, Poloskey S.L., 2012). Подтверждением этой гипотезы служат результаты изучения иммунного статуса всех обследуемых женщин, которые показали, что у беременных с НФДСТ, носителей семейства герпес вирусов, отмечались худшие показатели клеточного и гуморального иммунитета: недостаточность абсолютного количества лейкоцитов и лимфоцитов; дефицит тотальных Т-лимфоцитов (CD3), дефицит Т-хелперов (CD4); снижение иммунорегуляторного

коэффициента, низкое содержание IgA; высокая концентрация IgM; повышение относительного количества естественных киллерных лимфоцитов; увеличение уровня В-лимфоцитов (CD20) (таблица 1).

Т а б л и ц а 1 – Иммунологические показатели у обследованных женщин

Иммунологические показатели	Основная группа n=51 M(s)	Группа сравнения n=50 M(s)	Контрольная группа n= 32 M(s)	p ₁₋₂	p ₁₋₃
Лейкоциты	5,58(1,2)	6,60(1,1)	6,84(1,2)	0,001	0,001
Лимфоциты абс	1,7(0,7)	2,2(0,6)	2,3(0,7)	0,001	0,001
Лимфоциты %	29,7(7,5)	33,1(8,5)	33,5(7,0)	0,035	0,024
CD3-,CD16+,CD56+ абс	0,26(0,12)	0,30(0,09)	0,29(0,08)	0,061	0,215
CD3-,CD16+,CD 56+ %	15,7(3,3)	14,2(2,1)	13,1(2,5)	0,008	0,001
CD3 абс	0,7(0,4)	1,1(0,4)	1,4(0,5)	0,001	0,001
CD3 %	43,6(8,0)	49,5(8,8)	60,1(13,2)	0,001	0,001
CD4 абс	0,6(0,3)	0,8(0,3)	0,9(0,3)	0,001	0,001
CD4 %	34,4(4,1)	36,8(3,9)	39,1(4,6)	0,003	0,001
CD8 асб	0,3(0,2)	0,4(0,1)	0,5(0,2)	0,002	0,001
CD8 %	20,4(2,3)	20,5(2,8)	21,1(3,1)	0,845	0,242
CD4/CD8	1,5(0,2)	1,7(0,2)	1,8(0,2)	0,001	0,001
IgM	1,87(0,28)	1,72(0,15)	1,54(0,17)	0,001	0,001
IgA	1,20(0,24)	1,52(0,25)	1,72(0,23)	0,001	0,001
IgG	9,21(1,16)	8,1(1,26)	10,6(0,56)	0,001	0,001
CD 3-, CD20+ абс	0,17(0,08)	0,19(0,08)	0,23(0,08)	0,212	0,007
CD 3-, CD20+ %	10,2(2,9)	8,8(2,7)	10,4(2,8)	0,014	0,757

У большинства обследованных женщин с НФДСТ, носителей семейства герпес вирусов, роды были преждевременными (43,1% (22/51) в основной группе и 18% (9/50) в группе сравнения, $p=0,012$; 3,1% (1/32) в контрольной группе, $p=0,001$).

Рядом исследователей было высказано предположение, что присоединение транзиторной гестационной иммуносупрессии и вирусиндуцированной иммуносупрессии может повысить риск неблагоприятного течения беременности и исхода родов у женщин с НФДСТ, носителей семейства герпес вирусов (Сухих Г.Т., 2007). Полученные данные подтверждают эту гипотезу. По результатам ультразвуковой фетометрии у беременных основной группы выявлялись клинические проявления плацентарной недостаточности в виде меньшего бипариетального размера головки (74,90(7,42)мм и 79,16(4,13)мм соответственно, $p=0,001$; 80,81(6,18)мм в контрольной группе, $p=0,001$); длины бедренной кости (58,33(4,25)мм и 61,78(4,45)мм соответственно, $p=0,001$; 61,73(6,37)мм в контрольной группе $p=0,005$); длины окружности живота (267,3(15,0)мм и 277,9(20,0)мм соответственно, $p=0,003$; в контрольной группе 278,1(26,3)мм, $p=0,005$). При

ультразвуковом исследовании у 25,5% (13/51) женщин основной группы выявлено маловодие (8% (4/50) в группе сравнения, $p=0,037$; 3,1% (1/32) в контрольной группе $p=0,019$). Данные ультразвукового исследования были подтверждены антропометрическими показателями новорожденных. Дети, рожденные от матерей с НФДСТ, носителей семейства герпес вирусов, имели более низкий средний рост (50,6(3,4)см в основной группе и 52,6(2,4)см в группе сравнения, $p=0,001$; 51,9(1,9)см в контрольной группе, $p=0,052$) и средний вес (3001,3(579)грамм и 3568,3(525)грамм соответственно, $p=0,001$; 3332,2(463) грамм в контрольной группе, $p=0,008$).

Ближайшие исходы родов для плода у женщин с НФДСТ, носителей семейства герпес вирусов, были хуже, что проявлялось в увеличении у новорожденных частоты асфиксии средней степени тяжести на первой минуте (17,6% (9/51) детей в основной группе и 2% (2/50) в группе сравнения, $p=0,021$; 0% в контрольной группе, $p=0,031$) и на пятой минуте (13,7% (7/51) и 0% соответственно, $p=0,020$; 0% в контрольной группе, $p=0,074$).

Результаты клинического исследования были подтверждены гистологическим исследованием плацент и РИФ, которые показали преобладание у женщин с НФДСТ, носителей семейства герпес вирусов, субкомпенсированной плацентарной недостаточности и высокого риска неблагоприятной реализации инфекционного процесса, который ограничивался плацентой. В частности, у женщин основной группы при гистологическом исследовании чаще выявлялась субкомпенсированная плацентарная недостаточность гипопластическая форма (43,1% (22/51) в основной группе и 10% (5/50) в группе сравнения, $p=0,001$; в контрольной группе 3,1%(1/32), $p=0,001$); гипоплазия плаценты (17,6% (9/51) и 0% соответственно, $p=0,006$; в контрольной группе 0%, $p=0,031$) и серозный децидуит (11,8% (6/51) и 0% соответственно, $p=0,038$; в контрольной группе 3,1% (1/32), $p=0,331$).

По результатам РИФ на ВПГ и ЦМВ у 15,6% (8/51) женщин основной группы выявлена неблагоприятная реализация инфекционного процесса, ограничивающегося плацентой (2% (1/50) в группе сравнения, $p=0,039$; 0% в контрольной группе, $p=0,048$).

У новорожденных в основной группе и в группе сравнения в третьем периоде родов проводилось исследование пуповинной крови. Антитела класса G к ЦМВ обнаружены у 17,6% (9/51) детей в основной группе и у 16% (8/50) в группе сравнения ($p=1,0$); антитела класса G к ВПГ обнаружены у 7,8% (4/51) детей в основной группе и у 2% (1/50) в группе сравнения ($p=0,371$); антитела класса G к ЦМВ и ВПГ обнаружены у 74,6% (38/51) детей в основной группе и у 82% (41/50) в группе сравнения ($p=0,502$). Таким образом, отсутствие у новорожденных обеих групп антител класса M в пуповинной крови свидетельствует лишь о циркуляции материнских антител в их крови и не является признаком внутриутробного инфицирования.

Изучение ближайших исходов родов показало, что дети, рожденные у женщин с НФДСТ, носителей семейства герпес вирусов, чаще имели фоновую патологию. У детей, рожденных у женщин с НФДСТ, носителей семейства герпес вирусов, на первом году жизни чаще выявлялась ПЭП (43,3% (13/30) в

основной и 10% (3/30) в группе сравнения, $p=0,007$; в контрольной группе 3,8% (1/26), $p=0,001$); гипотрофия (76,7% (23/30) и 10% (3/30) соответственно, $p=0,001$; в контрольной группе 3,8% (1/26), $p=0,001$); рахит (26,7% (8/30) и 6,7% (2/30) соответственно, $p=0,026$; в контрольной группе 0%, $p=0,005$). Дети первого года жизни, рожденные от матерей с НФДСТ, носителей семейства герпес вирусов, чаще болели рецидивирующими (более 5 раз в год) респираторными вирусными инфекциями (80% (24/30) и 6,7% (2/26) соответственно, $p=0,001$; в контрольной группе 0%, $p=0,001$).

Изучение отдаленных (три года) исходов родов показало, что дети, рожденные от матерей с НФДСТ, носителей семейства герпес вирусов, чаще имели фоновую патологию (дефицит массы тела у 46,7% (14/51) и 6,7% (2/30) соответственно, $p=0,001$; в контрольной группе у 3,8% (1/26), $p=0,001$) и чаще болели рецидивирующими (более 5 раз в год) респираторными вирусными инфекциями (83,3% (25/30) и 16,7% (5/30) соответственно, $p=0,001$; в контрольной группе 11,5% (3/26), $p=0,001$).

Риск развития неблагоприятной реализации вирусной инфекции у беременных женщин с НФДСТ, носителей семейства герпес вирусов, определяется факторами, которые могут быть использованы в целях прогнозирования. Факторы риска неблагоприятной реализации вирусной инфекции у беременных с НФДСТ представлены в таблице 2.

Т а б л и ц а 2 – Факторы риска неблагоприятной реализации вирусной инфекции у беременных с НФДСТ (n=51)

Фактор риска	RR [95% ДИ]	OR [95% ДИ]	χ^2	p
Косметический синдром				
Приращенные мочки ушей	9,3 [2,3-57,1]	14,3[2,9-99,3]	14,995	0,001
Клапанный синдром				
Пролапс митрального клапана	8,8 [2,2-54,3]	19,1 [2,6-87,7]	13,661	0,001
Торако-диафрагмальный синдром				
Сколиоз	5,9 [1,4-37,5]	7,4[1,4-50,9]	6,512	0,012
Патология органа зрения				
Нарушение рефракции	2,7[1,01-8,4]	3,4 [1,02-12,1]	3,956	0,047
Мышечный синдром				
Гипотония мышц	5,4 [1,2-34,8]	6,6[1,3-45,9]	5,471	0,020
Конституциональные особенности				
Рост более 170 см	7,8[1,1-169,5]	9,1[1,1-205,4]	4,262	0,039
Соматическая патология				
Вегето-сосудистая дистония	2,9[1,1-8,9]	3,8[1,1-13,2]	4,831	0,028
Анемия	2,6[1,3-5,6]	4,1[1,5-11,1]	8,416	0,005
Гастродуоденит	2,1[0,9-4,6]	2,7[0,9-7,5]	3,760	0,053
Холецистит	7,8[1,1-169,5]	9,1[1,1-205,4]	4,262	0,039
Пиелонефрит	2,7[1,01-8,4]	3,4[1,02-12,1]	3,956	0,047
Вирусоносительство				
Реактивация вирусной инфекции	4,9[1,1-32,0]	5,9[1,1-41,2]	4,478	0,035

В настоящее время аффективный аспект восприятия симптомов заболевания на фоне генетических половых различий, прошлого опыта, уровня тревоги и ожидания является ведущим критерием в оценке необходимости и эффективности лечения (ACOG, 2004). Поэтому многими исследователями рекомендовано вместо частоты симптомов или синдромов заболевания использовать более интегративный критерий - качество жизни (Wenof M., 2007). Применение оценки качества жизни в педиатрической практике имеет особое значение (Сон И.М., 2005). Общепринятые подходы, включающие физикальные методы исследования, а также лабораторные и инструментальные исследования, не позволяют получить полное представление о многоплановых изменениях в физическом, психологическом и социальном функционировании ребенка, вызванных болезнью и лечением. Поэтому оценка отдаленных исходов родов у женщин с НФДСТ, носителей семейства герпес вирусов, и их детей позволит пересмотреть наши взгляды, касающиеся необходимости профилактики и лечения этой категории пациентов.

Для оценки отдаленных исходов родов у всех женщин через 6 месяцев после родов было проведено исследование качества жизни. Анкетирование показало, что у женщин основной группы были снижены оба компонента качества жизни: физическое здоровье (49,9 (47,3;55,4) в основной группе и 57,7 (56,8;59,1) в группе сравнения, $p=0,001$; 59,7 (58,4;62) в контрольной группе, $p=0,001$) и психическое здоровье (51,1 (43,8;52,9) и 55,0 (53,2;57,3) соответственно, $p=0,001$; 55,6 (53,6;58,2) в контрольной группе, $p=0,001$).

Результаты исследования свидетельствовали о снижении большинства шкал физического компонента здоровья у женщин с НФДСТ:

- PF (физическое функционирование): 90 (85;95) и 100 (95;100) соответственно, $p=0,001$; 100 (100;100) в контрольной группе, $p=0,001$, показывающее, что физическая активность женщин основной группы была более ограничена состоянием их здоровья;

- RP (ролевое функционирование, обусловленное физическим состоянием): 50 (25;75) и 100 (75;100) соответственно, $p=0,001$; 100 (100;100) в контрольной группе, $p=0,001$, показывающее значительное ограничение повседневной деятельности женщин основной группы;

- BP (интенсивность боли): 100 (74;100) и 100 (84;100), соответственно, $p=0,11$; 100 (100;100) в контрольной группе, $p=0,002$;

- GH (общее состояние здоровья): 67 (62;70) и 82 (77;87) соответственно, $p=0,001$; 88,5 (72;100) в контрольной группе, $p=0,001$, свидетельствующее о низкой самооценке состояния здоровья у женщин основной группы.

Результаты исследования свидетельствовали о снижении большинства шкал психического компонента здоровья у женщин с НФДСТ:

- VT (жизненная активность): 70 (60;80) и 75 (70;80) соответственно, $p=0,09$; 72,5 (70;80) в контрольной группе, $p=0,09$;

- SF (социальное функционирование): 87,5 (75;100) и 87,5 (87,5;100) соответственно, $p=0,18$; 100 (87,5;100) в контрольной группе, $p=0,001$;

- RE (ролевое функционирование): 100 (33;100) и 100 (100;100) соответственно, $p=0,001$; 100 (100;100) в контрольной группе, $p=0,001$,

свидетельствующее, что женщины основной группы ограничивали выполняемую повседневную работу вследствие ухудшения эмоционального состояния;

- МН (психическое здоровье): 68 (60;76) и 80 (72;84) соответственно, $p=0,001$; 84 (68;88) в контрольной группе, $p=0,001$, свидетельствующее о высокой частоте депрессивных, тревожных переживаний и низком психическом благополучии женщин основной группы.

При комплексной оценке качества жизни детей, рожденных у женщин основной группы имела место дизадаптация всех видов функционирования. В структуре качества жизни детей первого года жизни, рожденных у женщин с НФДСТ, носителей семейства герпес вирусов, преобладала более высокая оценка всех видов функционирования:

- физическое функционирование (4(3;6) в основной группе и 2(0;3) в группе сравнения, $p=0,001$; 2(0;2) в контрольной группе, $p=0,001$), характеризующееся отставанием в физическом развитии и повышенной утомляемостью;

- психо-эмоциональное функционирование (2,5(2;4) в основной группе и 2(1;3) в группе сравнения, $p=0,104$; 1(1;2) в контрольной группе, $p=0,006$), проявляющееся эмоциональной неуравновешенностью;

- социальное функционирование (4(3;4) в основной группе и 1(1;3) в группе сравнения, $p=0,001$; 0(0;3) в контрольной группе, $p=0,002$), показывающее трудность приобретения навыков общения;

- умственное функционирование (4(4;4) в основной группе и 2(0;2) в группе сравнения, $p=0,001$; 2(0;2) в контрольной группе, $p=0,001$), проявляющееся в сниженной способности к обучению.

В возрасте трех лет у детей отмечался преобладающий рост баллов во всех видах функционирования у детей основной группы:

- физическое функционирование (5(4;7) в основной группе и 2,5(1;5) в группе сравнения, $p=0,004$; 1(0;3) в контрольной группе, $p=0,001$), свидетельствующее о плохой переносимости физических нагрузок, повышенной утомляемости;

- психо-эмоциональное функционирование (7(6;9) в основной группе и 4(4;6) в группе сравнения, $p=0,001$; 3(2;3) в контрольной группе, $p=0,001$), характеризующееся повышенным уровнем тревожности, эмоциональной неуравновешенностью;

- социальное функционирование (9(8;10) в основной группе и 4(4;6) в группе сравнения, $p=0,001$; 4(4;5) в контрольной группе, $p=0,001$), показывающее трудности общения со сверстниками;

- умственное функционирование (7(4;10) в основной группе и 4(3;5) в группе сравнения, $p=0,003$; 3(3;4) в контрольной группе, $p=0,001$), проявляющееся в сниженной способности к обучению, задержке речевого развития.

ВЫВОДЫ

1. Фенотипические проявления недифференцированных форм дисплазии соединительной ткани у женщин характеризуются многообразием синдромов, однако преобладающими являются: клапанный (пролапс митрального клапана у 35,2%); торакодиафрагмальный (сколиоз у 23,5%); патология органа зрения (нарушение рефракции у 27,4%); мышечный (гипотония мышц у 21,5%); косметический (приращение мочек ушей у 37,3%).

2. Нарушения в системе клеточного и гуморального иммунитета у беременных женщин с недифференцированными формами дисплазии соединительной ткани, носителей семейства герпес вирусов, характеризуются снижением общих показателей иммунитета (лейкоцитов и лимфоцитов периферической крови, естественных киллерных лимфоцитов); первичной недостаточностью клеточного врожденного и адаптивного иммунитета (снижение абсолютного и относительного числа тотальных Т-лимфоцитов с фенотипом CD3+, лимфоцитов с фенотипом CD3+,CD4+ (Т-хелперов) и абсолютного числа лимфоцитов с фенотипом CD3+,CD8+ (Т-киллеров/супрессоров), иммунорегуляторного коэффициента, низкое содержание IgA, высокая концентрация IgM, увеличение уровня В-лимфоцитов (CD20)); увеличением частоты неблагоприятного течения инфекционного процесса, который ограничивается плацентой.

3. У женщин с недифференцированными формами дисплазии соединительной ткани, носителей семейства герпес вирусов, беременность чаще осложняется угрозой преждевременных родов (37,3%) и плацентарной недостаточностью (78,4%); сопровождается худшими перинатальными исходами (асфиксия новорожденного средней степени тяжести у 17,6%), высокой частотой фоновой патологии у детей на первом году жизни (послеродовая энцефалопатия у 43,3%, гипотрофия у 76,7%, рахит у 26,7%, рецидивирующие респираторные вирусные инфекции у 80% и в периоде раннего детства (дефицит массы тела у 46,7%, рецидивирующие респираторные вирусные инфекции у 83,3 %; дизадаптацией всех компонентов качества жизни у детей на первом году жизни и в периоде раннего детства.

4. Предикторами неблагоприятного течения инфекционного процесса у беременных с дисплазией соединительной ткани, носителей семейства герпес вирусов, являются: реактивация вирусного процесса - OR 5,9[1,1-41,2] (p=0,035); приращенные мочки ушей - OR 14,3[2,9-99,3] (p=0,001); пролапс митрального клапана - OR 19,1 [2,6-87,7] (p=0,001); сколиоз - OR 7,4[1,4-50,9] (p=0,012); нарушение рефракции - OR 3,4[1,02-12,1] (p=0,047); высокий рост - OR 9,1[1,1-205,4] (p=0,039); вегето-сосудистая дистония OR 3,8[1,1-13,2] (p=0,028); анемия - OR 4,1[1,5-11,1] (p=0,005); холецистит - OR 9,1[1,1-205,4] (p=0,039); пиелонефрит - OR 3,4[1,02-12,1] (p=0,047).

РЕКОМЕНДАЦИИ ДЛЯ ПРАКТИЧЕСКОГО ПРИМЕНЕНИЯ

1. При планировании беременности у женщин с недифференцированными формами дисплазии соединительной ткани, носителей семейства герпес вирусов, необходимо оценивать риск неблагоприятной реализации инфекционного процесса во время беременности при помощи разработанных предикторов.

2. Учитывая преобладание у беременных с недифференцированными формами дисплазии соединительной ткани клапанного синдрома, торакодиафрагмального синдрома и патологии органа зрения, в комплекс обследования этой категории пациенток во время беременности следует включить ЭХО-КГ, консультацию окулиста, кардиолога и ортопеда.

3. Принимая во внимание высокий риск неблагоприятной реализации инфекционного процесса и формирования субкомпенсированной плацентарной недостаточности, женщинам с недифференцированными формами дисплазии соединительной ткани, носителям семейства герпес вирусов, необходимо расширенное антенатальное наблюдение во время беременности и в родах.

Список работ, опубликованных по теме диссертации

1. Состояние фетоплацентарной системы у беременных с недифференцированными формами дисплазии соединительной ткани, носителей семейства герпес вирусов / Л. Н. Дорохова, А. В. Шабалдин, Л. И. Нароленко, В. Г. Мозес // **Саратовский научно-медицинский журнал.** – 2010. – Т. 6. – №3. – С. 531-535.

2. Качество жизни у женщин с недифференцированными формами дисплазии соединительной ткани в позднем послеродовом периоде / Л. Н. Дорохова, В. Г. Мозес, Т. Б. Баскакова, Г.Х. Додонова // **Сибирский медицинский журнал.** – 2010. – Т. 25. – № 4.– Вып. 2. –С. 40-42.

3. Течение инфекционного процесса у беременных с недифференцированными формами дисплазии соединительной ткани, носителей семейства герпес вирусов / Л. Н. Дорохова, А. В. Шабалдин, Т. Б. Баскакова, Г. П. Онишевская, В. Г. Мозес // **Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии.** – 2011. – Т. 10. – №1. – С. 35-40.

4. Клинические и фенотипические предикторы акушерских и перинатальных осложнений у беременных, носителей семейства герпес вирусов /Л. Н. Дорохова, А. В. Шабалдин, Т. Б. Баскакова, Г. П. Онишевская, В. Г. Мозес // **Медицина в Кузбассе.** – 2011. – Т. 10. – №1.- С. 15-19.

5. Состояние иммунитета и течение инфекционного процесса у беременных с недифференцированными формами дисплазии соединительной ткани, носителей семейства герпес вирусов / Л. Н. Дорохова // **Медицинская иммунология.** – 2011. – Т. 13. – № 2-3. – С. 175-180.

6. Ближайшие и отдаленные исходы родов у детей, рожденных от женщин с недифференцированными формами дисплазии соединительной ткани, носителей семейства герпес вирусов (ВПГ, ЦМВ) / Л. Н. Дорохова, С. Л.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

- ВПГ – вирус простого герпеса
ДНК – дезоксирибонуклеиновая кислота
ДСТ – дисплазия соединительной ткани
ЖКТ – желудочно-кишечный тракт
ИВ – индекс Варги
ИФА – иммуноферментный анализ
КТГ – кардиотокография
НФДСТ – недифференцированные формы дисплазии соединительной ткани
НЦД – нейро-циркуляторная дистония
ПМК – пролапс митрального клапана
ПЦР – полимеразно – цепная реакция
ПЭП – послеродовая энцефалопатия
РИФ – реакция иммунофлюоресценции
СЗРП – синдром задержки развития плода
УЗИ - ультразвуковое исследование
ЦМВ – цитомегаловирус
ЭХОКГ – эхокардиография
ACOG (The American College of Obstetricians and Gynecologists) – Американский колледж акушеров гинекологов
BP (Bodily pain) - интенсивность боли
CD (cluster of differentiation) - кластер дифференцировки
GH (General Health) - общее состояние здоровья
IG (immunoglobulin) – иммуноглобулин
MH (Mental Health) - психическое здоровье
OR (odds ratio) – доверительный интервал
PF (Physical Functioning) - физическое функционирование
RE (Role-Emotional) - ролевое функционирование
RP (Role-Physical Functioning) - ролевое функционирование
RR (relative risk) – относительный риск
SF (Social Functioning) - социальное функционирование
VT (Vitality) - жизненная активность