

Стан органів та систем вагітної та плода при сифілісі

Т.П. Яремчук

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького

В огляді літератури представлені результати сучасних наукових досліджень, які визначають стан органів та систем організму вагітної та плода при сифілісі. Виявлено, що сифіліс негативно впливає на перебіг вагітності, призводить до змін біохімічних показників крові, гіперцитокінемії, гіперкоагуляції. Сифілітичні антифосфоліпідні антитіла (АФА) відрізняються від АФА при антифосфоліпідному синдромі. Вони є β_2 -глікопротеїн I-незалежними антитілами, циркуляція яких не призводить до тромбофілії. Установлено, що частота мікст-інфікування вагітних із сифілісом іншими збудниками сексуально-трансмисивних інфекцій складає 30–60%. У хворих на сифіліс вагітних виявлений дизбіоз піхви. При сифілісі виявлені також різні форми дизбіозу товстої кишки. Наведена морфологічна характеристика послідів при сифілісі. Посліди вагітних з сифілітичною інфекцією характеризуються розвитком вілудитів з фіброзом строми ворсин, васкулітів з периваскулярним фіброзом та облітерацією просвіту судин, патологічною незрілістю ворсин, які призводять до розвитку дисфункції плаценти. Імуногенетичні методи дослідження плацент дозволили виявити материнське походження інфільтрації лімфоцитів та нейтрофілних лейкоцитів у тканині ворсин. В огляді літератури представлені сучасні дані про вплив внутрішньоматкової інфекції на плід та визначена концепція антенатальної нейропротекції мозку плода. Обґрунтована необхідність лікування плацентарної дисфункції при сифілісі.

Ключевые слова: вагітність, сифіліс, послід, плацентарна дисфункція, плід, конгенітальний сифіліс.

Сифіліс – це інфекція, спричинена *Treponema pallidum*, яка характеризується ураженням шкіри, слизових оболонок, внутрішніх органів, кісток та нервової системи, має хвилеподібний перебіг зі зміною періодів загострення прихованими періодами [1–4].

Нелікований сифіліс призводить до невиношування вагітності, внутрішньоутробної загибелі плода, народження хворих дітей. Вагітність та пологи у пролікованих жінок також перебігають з ускладненнями, а ранній неонатальний період характеризується функціональною незрілістю, тяжкими кон'югаційними жовтяницями, енцефалопатіями, гіпотрофією. У 49–67% жінок з активним сифілісом спостерігається несприятливе закінчення вагітності [1–5].

Діти від матерів із сифілітичною інфекцією протягом перших трьох років життя відстають у фізичному та нервово-психічному розвитку, мають підвищений рівень захворюваності на гострі респіраторно-вірусні інфекції, залізодфіцитну анемію, алергійні та гнійно-запальні захворювання і енцефалопатію [6–9].

Сифіліс порушує стан органів і систем вагітної. У хворих на сифіліс вагітних виявлені зміни біохімічних показників крові (підвищення рівня загального білірубіну, лужної фосфатази, зниження активності амінотрансфераз, альдолази, холінестерази), гуморальних факторів неспецифічної реактивності організму (зниження лізосомної та комплементарної активності крові), підвищення рівня імуноглобулінів всіх класів [1, 10].

При сифілісі виявлені порушення цитокінового статусу організму. За всіх форм сифілісу відбувається підвищення рівня ІЛ-1 β у крові. За наявності раннього прихованого сифілісу його рівень в 10 разів перевищує норму, у разі вторинного – в 28 разів, пізнього прихованого – в 145 разів. ІЛ-4 має виражену протизапальну активність. Підвищення його рівня в крові виявлено в разі раннього прихованого сифілісу, за інших форм хвороби його показники знаходяться в межах нормальних значень. Концентрація ІЛ-6 у крові зменшена у хворих на первинний та прихований сифіліс. Рівні інтерферону- γ вірогідно підвищуються при вторинному та прихованих формах сифілісу. Концентрації TNF- α в крові в межах норми при первинному сифілісі та у 16 разів вище за норму у хворих на ранній прихований сифіліс, в 50 разів вище при вторинних формах хвороби та майже в 127 разів вище при пізньому прихованому сифілісі [11]. Зміни стану імунної системи та підвищений вміст цитокінів у крові виявлені також у вагітних. Діагностовано достовірне підвищення продукції прозапальних цитокінів ІЛ-1 β в 6 та більше разів та TNF- α – в 9 та більше разів [12].

У хворих на сифіліс вагітних незважаючи на присутність антифосфоліпідних антикардіоліпінних антитіл не розвивається АФС. Антифосфоліпідні антитіла (АФА) були вперше виявлені у хворих на сифіліс А.П. Вассерманном у 1906 році. Ці антитіла назвали реакінами Вассерманна. У 1941 році Паєборном було встановлено, що сироватка сифілітичних хворих реагує з екстрактом тканин бичачого серця, який назвали кардіоліпіном. Це була суспензія кардіоліпіну, фосфатидилхоліну та холестеролу. У 1983 році Harris, Charov та Hughes застосували антиген кардіоліпіну для визначення антикардіоліпінних антитіл (АКА) [13]. АФА діють на β_2 -глікопротеїн I (GPI) плазми, який є інгібітором коагуляції. Під час вагітності трофобласт експресує аніонні фосфоліпіди (ФЛ) клітинних мембран, які утворюють комплекси з β_2 -глікопротеїном I (β_2 -GPI). Вивчення АФА та АКА при сифілісі показало, що β_2 -глікопротеїн I пригнічує їх активність *in vitro*. Ці інфекційно зумовлені АФА були названі β_2 -GPI-незалежними антитілами. β_2 -GPI-незалежні антитіла не асоційовані з АФС. Встановлено також, що сифіліс-індуковані дериватні IgG та IgM АФА значно пригнічуються β_2 -GPI [14]. В одному з досліджень показано, що тільки в 1-й з 37 сифілітичних сироваток з АКА відбувалося зв'язування антитіл з антигеном в присутності β_2 -GPI. АФА при сифілісі відрізняються також від антитіл при АФС у функціональних властивостях. Присутність низьких концентрацій активаторів тромбоцитів у пробах із сифілітичними АФА не індукували агрегацію та активізацію тромбоцитів. АФА при сифілісі також не пригнічували конверсію протромбіну в тромбін та перехресно реагували з фосфатидилсерином [15].

Під час вивчення якісного складу АФА у вагітних із сифілісом встановлено, що всі хворі мали IgG в тесті флокуляції до суміші кардіоліпіну, фосфатидилхоліну та холестеролу та 37% мали також IgM до суміші ліпідів. IgG антитіла до кардіоліпіну виявлені у 6% хворих та IgM-антитіла – у 15%. Значущі рівні антифосфатидилхоліну-IgG був у 9% та IgM-антитіла – в 11% жінок. Антифосфатидилетаноламін-IgG виявлені у 3% та IgM – у 9%. Дослідження засвідчили, що у вагітних з сифілісом міститься як мінімум 3 групи АФА [16].

Хворі з сифілісом не мали вовчакового антикоагулянту та анти- β_2 -GPI-антитіл. Антитіла до протромбіну в цьому дослідженні були виявлені тільки в 4% випадків [15, 17].

Існують поодинокі повідомлення про зменшення кількості ФЛ у крові хворих на сифіліс. Цим пояснюється розвиток вісцеральних порушень у хворих на сифіліс [18, 19].

У хворих на сифіліс виявлена присутність порушень гемостазу з формуванням гіперкоагуляції. На ранніх стадіях хвороби спостерігається активація агрегаційної здатності тромбоцитів, зменшення часу агрегації в 1,3 разу, збільшення швидкості агрегації в 1,4 разу, прискорення часу згортання крові в 1,5 разу, збільшення вмісту продуктів паракоагуляції за даними етанолового тесту. При ранньому прихованому та вторинному рецидивному сифілісі виявлено ще більше посилення здатності тромбоцитів до агрегації і адгезії, різноспрямовані зміни кількості тромбоцитів в периферійній крові – тромбоцитоз або нормальна кількість, або тромбоцитопенія, значне прискорення часу згортання крові, достовірне зниження антитромбіну III, збільшення вмісту РФМК. Тобто, при свіжих формах хвороби дисбаланс агрегатного стану крові характеризується активацією судинно-тромбоцитарного компонента гемостазу і появою невисоких концентрацій маркерів тромбінемії.

Розлади гемостазу збільшуються пропорційно тривалості інфікування сифілісом, коли до існуючих порушень приєднується споживання основного антикоагулянту анти-тромбіну III і депресія фібринолітичної активності крові, що свідчить про значні гіперкоагуляційні порушення і реальну можливість тромбоутворення [20]. Незважаючи на нечисленні дослідження вагітних у цьому напрямі можна вважати, що виявлені зміни системи гемостазу при сифілісі можуть існувати також у хворих вагітних, що може приводити до циркуляторної плацентарної дисфункції.

Частота мікст-інфікування вагітних із сифілісом іншими збудниками сексуально-трансмисивних інфекцій (СТІ) складає 30–60%. Мікробіоценоз піхви є одним з найважливіших факторів сприятливого перебігу гестаційного процесу, нормальних функцій матково-плацентарно-плодового комплексу, доношування вагітності.

У разі неускладненої вагітності у навколоплодових водах міститься дуже мала кількість лактобактерій та деяких інших мікробів-комесалів. Облітерація каналу шийки матки слизовою пробкою, антимікробні властивості секрету цервікальних залоз, лейкоцити децидуальної оболонки матки запобігають інфікуванню нижнього полюсу плодкових оболонок та децидуальної оболонки матки. Нормальна мікрофлора піхви не здатна утворювати ендотоксин (LPS) та інші токсини, які призводять до геморагій та некрозу децидуальної оболонки матки [21].

Значення інфекційних факторів у розвитку невиношування вагітності, антенатальної загибелі плода, синдрому затримки внутрішньоутробного розвитку плода та інших акушерських ускладнень встановлено [22–25]. Деякі з видів мікробів здатні пенетрувати плодові оболонки, вартонові драгли, судини пупково-го канатика, проникати у внутрішні органи плода та плаценту. Ендотоксини, які виділяють ці збудники, спричиняють активізацію мононуклеарних фагоцитів та каскад реакцій синтезу арахідонової кислоти та утворення PG E₂, PAF, IL-1 β , TNF- α , IL-6, IL-8 та ендотеліну-1 у імунних клітинах та неімунних клітинах децидуальної оболонки матки [21]. Ці патологічні процеси лежать в основі виникнення акушерських ускладнень в перебігу вагітності.

У той самий час невідома дія токсину блідої трепонеми на децидуальну оболонку матки. У хворих на сифіліс вагітних виникнення ускладнень обґрунтовується тільки пенетрацією блідої трепонеми у плодові оболонки або занесенням током крові у плаценту та плід. Існують поодинокі повідомлення про особливості мікробіоценозу піхви у хворих на сифіліс вагітних.

У вагітних із сифілітичною інфекцією спостерігається високий рівень мікробного навантаження статевих шляхів. В одному з досліджень виявлено переважання штамів стафілококів – 23,3%, міко- та уреоплазм – 16,7%, хламідій – 13,3%, штамів стрептококів – 13,3% [26]. Однак особливості мікробіоценозу піхви у вагітних із сифілісом потребують подальшого вивчення.

Нормальна мікрофлора людини є еволюційно сформованою складовою частиною макроорганізму, яка закономірно залучається в усі патологічні процеси, які відбуваються в організмі. У хворих із раннім прихованим сифілісом виявлені різні форми дизбіозу товстої кишки. Найчастіше (79,6%) виявляється змішаний тип дизбіозу, при якому спостерігається дефіцит нормофлори (біфідобактерій, лактобактерій, нормальної кишкової палички та ентерококів) з одночасним зростанням умовно-патогенних мікробів за рахунок грибів роду *Candida*, стафілококів та стрептококів або ж появою патогенних форм (гемолітичних коків). Рідше (8,7%) спостерігається гіпербіоз умовно-патогенної мікрофлори за рахунок збільшення чисельності стрептококів, стафілококів та грибів роду *Candida*, рідко (3,9%) – ізольований дизбіоз патогенів з появою гемолітичних форм, у 7,76% – нормодефіцитний дизбіоз із суттєвим зменшенням кількості пробіотичних бактерій. На основі зазначеного в комплексне лікування хворих на сифіліс запропонована пробіотична терапія препаратами біфіформу, біфідумбактерину, пробіотиком інуліном, препаратами гепабене, імуналом, ентроселем [27].

Сифіліс під час вагітності негативно впливає на стан фетоплацентарної системи. Жінки, які перехворіли на сифіліс до настання та під час вагітності, складають групу високого ризику з розвитку плацентарної дисфункції. Сифілітична інфекція як до, так і під час вагітності, негативно впливає на стан фетоплацентарного комплексу. Дисфункцію плаценти та порушення стану плода виявлено у 55,7% пацієнтів. Зміни характеризувалися порушенням матково-плацентарного кровотоку в 55,7% випадків, зниженням продукції навколоплодових вод в 32,7%, гіпоксією плода та затримкою його внутрішньоутробного розвитку в 19,3%. Найбільш виражені зміни фетоплацентарної системи проявлялися зниженням показників біофізичного профілю плода та КТГ, станом асфіксії після народження дитини [6, 28, 29]. У вагітних із сифілісом в анамнезі також виявлена плацентарна дисфункція: зниження рівня плацентарного лактогену та зв'язаного з вагітністю плазменого глікопротеїду (ПАПП-А), зменшення вмісту інсуліноподібного фактора росту I (IGF-1) в сироватці крові [30, 31]. Запропоновані методи лікування спрямовані на нормалізацію вмісту цитокінів у крові вагітної та функцій плаценти (застосування препаратів Трансфер Фактор™, Ліпін та Трентал) [31]. Запропоноване також профілактичне лікування невиношування, плацентарної недостатності та затримки внутрішньоутробного розвитку плода препаратами бластомуніл, дуфастон, плацента композитум та коензим композитум [31].

Посліди вагітних з сифілітичною інфекцією характеризуються розвитком вілзуїтів з фіброзом строми ворсин, васкулітів з периваскулярним фіброзом та облітерацією просвіту судин, патологічно незрілістю ворсин, які призводять до розвитку фетоплацентарної недостатності. Декомпенсована її форма, яка розвивається за відсутності лікування вагітної, призводить до антенатальної загибелі плода [6, 12, 32–34]. Дослідження послідів плодів, що антенатально загинули, виявило патологічні зміни в плаценті у вигляді кіст та кальцинатів у всіх випадках [33]. При дослідженні плацент з сифілітичними вілзуїтами імуногістохімічними методами та методами FISH-гібридизації було встановлено, що у ворсинах домінують CD3-лімфоцити. CD8-клітин було більше, ніж CD4-лімфоцитів. CD68 та HLA-DR-позитивних клітин було майже стільки ж, як CD3-клітин. В-лімфоцити спостерігалися рідко. Материнські клітини виявлені як домінуюча популяція в тканині ворсин. Нейтрофіли

гранулоцити в сифілітичних вілзуитах також були материнськими [35]. У плацентах дітей з конгенітальним сифілісом імуногістохімічними та імуофлуоресцентними методами виявлені значні кількості IgM, С3 та ревматоїдного фактора [36]. Це свідчить про існування масивного та важкого порушення матково-плацентарного бар'єра при сифілітичній інфекції зі значними морфологічними змінами плаценти.

Після проведення специфічної терапії сифілісу, згідно з результатами окремих наукових досліджень, в більшості випадків припиняється запальна реакція в посліді: відсутні запальні інфільтрати в базальній пластинці, ворсинах та стінках судин. У 16-30% випадків після лікування сифілісу виявляються склеротичні зміни в стромі ворсин, склероз стінок артерій з частковою або повною облітерацією просвіту, редукцією судинного русла. Зазначені зміни є ускладненням сифілітичних вілзитів, ендovasкулітів та периваскулітів. Немає достовірної різниці в порівнянні з нормою в товщині плаценти та показника плацентарно-плодового індексу. Плацентарна дисфункція після лікування сифілісу охарактеризована як компенсована. Це ще раз підтверджує факт необхідності раннього початку специфічної терапії сифілісу, а також потребує проведення комплексного лікування вагітних, які перехворіли на сифіліс [6, 12, 34, 37].

Після проведення повного комплексу лікувальних заходів патологічні зміни у вигляді склерозу стромі ворсин та запальні явища у вигляді поодиноких дрібновогнищевих лімфоцитарних інфільтратів спостерігалися не більше в 10% площі плаценти та були повністю компенсованими [12]. Ці результати співпадають з даними І.С. Сидорової (2005), яка встановила, що порушення функції менше ніж 15% ворсин не чинить суттєвого негативно-го впливу на стан плода [38].

Проведення комплексу методів обстеження фетоплацентарного комплексу рекомендовано проводити в 18–22 тиж (УЗД, доплерометрія), в 32–36 тиж (УЗД, доплерометрія, КТГ) та за показаннями – частіше. У зазначені терміни запропоновані методи профілактики плацентарної дисфункції [6].

Вагітність та пологи у хворих на сифіліс жінок перебігають з ускладненнями. Значно частіше діагностується плацентарна дисфункція, передчасні пологи, передчасне вилиття навколоплодових вод, слабкість пологової діяльності, дистрес плода, асфіксія та синдром дихальних розладів новонароджених [1, 2, 6, 12, 37, 38]. Навіть при проведенні своєчасного повноцінного лікування сифілісу під час вагітності залишається висока вірогідність існування анатомо-функціональних змін у вигляді порушень структури плаценти, хоріоамніонітів та плацентитів, підвищеної частоти передчасного переривання вагітності [1, 2, 39].

Своєчасне повноцінне лікування вагітних з сифілісом не завжди може попередити порушення при формуванні нервової, ендокринної та дихальної систем плода, що призводить до зниження резистентності плода до пологового стресу, раннього виснаження адаптаційних ресурсів новонародженого та, як наслідок, до більш частого розвитку респіраторного та церебрального дистресів новонародженого [8]. Новонароджені, матері яких перенесли сифіліс, відносяться до групи ризику з порушення постнатальної адаптації, яка проявляється церебральною ішемією 1–2-го ступеня, синдромом дихальних розладів та шкірно-геморагічним синдромом [1, 2, 6, 8, 12, 37, 39].

Одним із тяжких перинатальних ускладнень сифілітичної інфекції є внутрішньоутробне інфікування плода та розвиток уродженого сифілісу. Частота вродженого сифілісу складає 3-110:100 000 живонароджених дітей [2, 9, 40-54]. Виникненню конгенітального сифілісу сприяють запізнена діагностика сифілісу під час вагітності, інфікування жінки під час вагітності, пізній початок лікування або неповне та неадекватне лікування [39, 36, 53–56]. При адекватному лікуванні сифілісу у вагітних частота вродженого сифілісу може складати 10–15% [37, 38, 49, 57–62]. Сифіліс спричиняє 20% усіх причин перина-

тальної смертності, а перинатальна смертність дітей від матерів із сифілісом складає 3,4–5,9% [44, 45].

До факторів ризику конгенітального сифілісу відносяться такі показники:

- відсутність лікування сифілісу під час вагітності;
- відсутність серологічного скринінгу під час вагітності;
- невідома тривалість хвороби;
- невідоме джерело хвороби;
- інфікування під час вагітності;
- поява шанкру або висипки під час вагітності;
- недоліки в проведенні пренатальної допомоги – менше

3 візитів до лікаря під час вагітності;

- позитивні результати серологічного скринінгу на сифіліс

III триместрі вагітності або в пологах;

- псевдонегативні результати обстеження під час вагітності;
- відсутність тестування на сифіліс в пологах;
- 4-разове підвищення титру антитіл в МПР;
- пізній початок лікування в III триместрі вагітності;
- неадекватне лікування;
- ультразвукові аномалії плода;
- юний вік;
- позашлюбна вагітність;
- самотній стан, відсутність юридичного батька дитини;
- наркоманія;
- реінфекція матері [4, 41–53, 63–66].

Сифілітична інфекція може впливати на хромосомний апарат зародкових клітин батьків, внаслідок чого можуть формуватися сифілітичні гаметопації. У ранні терміни вкрай рідко формуються бластопації та сифілітичні ембріопатії. Внутрішньоутробне інфікування плода найчастіше відбувається після закінчення періоду плацентатії. Бліда трепонема потрапляє в організм плода трансплацентарно, через вену пупкового канатика, по лімфатичних щілинах пупкового канатика та через пошкоджену плаценту. Вважається, що трансплацентарно плід інфікується з 16 тиж вагітності. Активно вивчається роль навколоплодових вод та пупкового канатика в інфікуванні плода [1, 2, 8, 9, 51, 54]. Патогенез сифілісу плода повністю не вивчений. Проникнення блідих спірохет у плід спричинює септицемію з тяжким сифілітичним ураженням внутрішніх органів (печінки, селезінки, легень, нервової системи, ендокринних залоз), кісткової системи.

Сучасна класифікація сифілісу виділяє:

- 1) сифіліс плода;
- 2) ранній уроджений сифіліс (*syphilis congenita praecox*): сифіліс грудного віку (до 1-го року), сифіліс раннього дитячого віку (до 2 років життя);
- 3) пізній уроджений сифіліс – більше 2 років тривалості (*syphilis congenita tarda*);
- 4) прихований природжений сифіліс (*syphilis congenita latens*) [1, 2, 9].

Вважається, що сифіліс плода проявляється такими ультразвукографічними аномаліями: гепатомегалією та/або спленомегалією, гіперехогенним кишечником, асцитом, набряковим синдромом [1, 2, 8, 9, 50].

Клінічні ознаки раннього вродженого сифілісу виявляються з боку шкіри, слизових оболонок (риніт, кон'юнктивіт), внутрішніх органів, опорно-рухового апарату (остеохондрити, періостити), нервової системи.

Клінічні прояви раннього вродженого сифілісу можуть спостерігатися одразу після народження або найчастіше з'являтися на 1–6-у тижнях. Діти, народжені з активними проявами сифілісу, гіпотрофічні, ціанотичні, мають дряблу зморщену шкіру, гідроцефалію з виступаючими лобовими горбами та запалим переніссям, мають сифілітичну пухирчатку, у 25–50% випадків є нежиттєздатними. Вони гинуть в перші години або доби після народження від тяжких уражень головного мозку та нервової системи, від кишкової непрохідності, печінкової недо-

статності на фоні гепатоспленомегалії, тяжких порушень кровообігу [9, 67–69]. Також у дітей з раннім конгенітальним сифілісом спостерігається гіпохромна анемія – 41,4%, перинатальне ураження ЦНС – 96,6%, патологія бронхо-легеневої системи – 31,0%, кардіопатія – 24,1%, ураження інших, ніж зазначені, органів та систем – 55,2% [70].

Первинні прояви конгенітального сифілісу можуть бути неспецифічними, проявлятися лихоманкою, гепатомегалією або/та спленомегалією, анемією, лейкоцитозом, тромбоцитопенією, підвищенням рівня печінкових ензимів у крові, тяжким загальним станом [71-76].

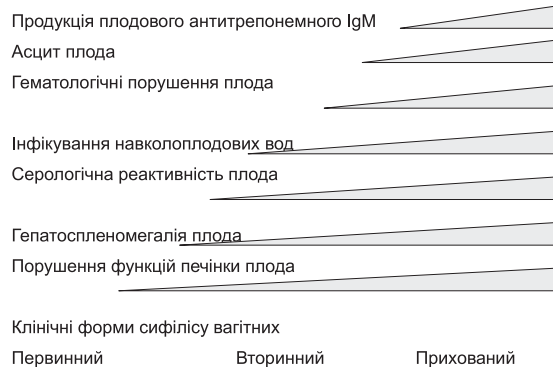
Сифілітичне запалення органів плода своїми наслідками порушує його внутрішньоутробний розвиток навіть у період після специфічного лікування вагітної, призводить до мікроциркуляторних, дистрофічних та метаболічних змін [2, 77, 9, 32, 78]. Сифілітична інфекція плода характеризується периваскулярними інфільтратами, які складаються з лімфоцитів, клітин крові та гістіоцитів з ендартеріотом та екстенсивним фіброзом [77, 31]. Формуються інфільтрати з участю цитокінів [77].

При важких формах конгенітального сифілісу поліорганні ураження визначені. Це – інтерстиціальний гепатит, «біла пневмонія» Вірхова, ентероколіт з мононуклеарною інфільтрацією, периваскулярний панкреатит, гломерулонефрит, остеохондрит, періостит та остеомиєліт. В основі кісткових змін є порушення перетворення хряща на кістку внаслідок неспецифічних трофічних змін та рідше прямого ураження кісток при важких формах генералізованої інфекції [77].

Неонатальний період у новонароджених від матерів з пролікованим під час вагітності сифілісом може перебігати з ускладненнями, які є наслідком патологічних процесів, що відбуваються в організмі плода під час внутрішньоутробного інфікування і тривають у фетальний період після антибіотикотерапії. Гіпербілірубінемія новонароджених, кон'югаційні жовтяниці, енцефалопатії, гіпотрофія, недоношеність та незрілість – це клінічні прояви порушень в органах плода та плаценті внаслідок внутрішньоутробних запальних змін. Сифілітичне запалення органів плода як трансплацентарна інфекція розвивається в умовах:

- 1) гестаційної функціональної незрілості імунної системи плода;
- 2) трансплацентарного інфікування плода гематогенним шляхом, що є безпосереднім фактором генералізації хвороби;
- 3) вторинної дисфункції плаценти внаслідок плацентарної інфекції.

Частота вродженої інфекції та перинатальної смертності пов'язана з тривалістю інфекції у матері та кількістю блідих спірохет у крові вагітної [3]. Плід набуває імунореактивності до інфекції з 20–22 тиж вагітності. У науковій літературі є вкрай нечисленні повідомлення про результати інвазивних досліджень стану плода у хворих на сифіліс жінок. Результати біохімічних, імунологічних, серологічних та гематологічних методів обстеження крові з пупкового канатика та навколоплодових вод плодів на основі амніоцентезу та кордоцентезу, ультразвукових методів обстеження у випадках нелікованого сифілісу свідчать, що бліді спірохети потрапляють в організм плода майже у всіх випадках [78]. У представленому дослідженні середній вік хворих вагітних був 22,3±5,2 року. Уперше народжували 45,83±10,4%. У 4,17±4,17% випадків діагностовано багатоводдя. Підвищення систолічно-діастолічного (С/Д) співвідношення кровотоку в артерії пупкового канатика спостерігалася у 13,04±7,18% плодів. У 66,67±9,83% плодів розвивався конгенітальний сифіліс або бліді спірохети виявляли в навколоплодових водах. Також 66,67±9,83% плодів мали гепатоспленомегалію в 12,5±6,9% разом з асцитом. Фетальний антитрепонемний IgM також був виявлений в 12,5±6,9% випадків. Підвищений рівень трансаміназ крові виявлений у 87,5±6,9% плодів, анемія – у 25,0±9,03%, тромбоцитопенія – у 33,33±9,83%



Малюнок. Гіпотеза розвитку сифілісу плода за L. Hollier, T. Harstad, P. Sanchez (2001)

плодів. Лікування вагітних було ефективним в 83,33±7,77% випадків. Ризик невдачі лікування був значно вищим при існуванні гепатоспленомегалії та асциту. Були зроблені висновки, що підвищення рівня фетальних трансаміназ спостерігається на початку інфікування плода, гематологічні порушення та водянка розвиваються пізніше. На малюнку представлена гіпотеза розвитку сифілісу плода.

При первинному серопозитивному сифілісі в термінах 29–37 тиж титри антитіл в крові вагітних в VDRL-реакції (РЗК) були у межах 1:4–1:64. При амніоцентезі бліді спірохети виявлені у 16,67±16,67% випадків при обстеженні навколоплодових вод в темному полі зору. У цьому самому клінічному випадку була позитивна ПЛР (полімеразна ланцюгова реакція) та позитивна реакція іммобілізації трепонем (PIT) у навколоплодових водах. Усього у 33,34±21,1% випадків була позитивна ПЛР та у 50,0±22,4% – позитивна PIT у навколоплодових водах.

Потовщення плаценти виявлено у 50±22,4% випадків, підвищення С/Д-співвідношення при доплерометрії кровотоку в артерії пупкового канатика було в межах 4,0–4,5 у 33,34% (в тому числі у вагітних з потовщенням плаценти). Гепатомегалія спостерігалася у 50% випадків (також при нормальних показниках товщини плаценти та С/Д). При цьому, в крові пупкового канатика тільки у 33,34±21,1% були виявлені титри 1:1 та 1:2 у VDRL-реакції та у всіх був відсутній IgM. При первинному сифілісі у 83,33±21,1% плодів в крові пупкового канатика були виявлені підвищені рівні АСТ в межах 30–70 мг/дл та ГТТ (гаммаглутамілтранспептидази) у межах 189–238 мг/дл та у 16,67±16,67% гіпербілірубінемія 3,6 мг/дл. Рівні альбуміну та протеїну перебували у межах гестаційної норми. У 33,34±21,1% плодів виявлений лейкоцитоз 8,1 та 13,4×10⁹/л. Знижений гематокрит був у 16,67±16,67%, тромбоцитопенія 146×10⁹/л та 174×10⁹/л спостерігалася у 33,34±21,1% плодів [78].

При вторинному сифілісі в термінах 24–34 тиж титр антитіл у вагітних в реакції VDRL був у межах 1:16–1:64. При дослідженні навколоплодових вод в темному полі зору бліда спірохета була виявлена у 10,0±10,0% випадків, у 20,0±13,3% була позитивна ПЛР та у 40,0±16,3% позитивна PIT. Потовщення плаценти виявлено у 70,0±15,3% випадків, а змін С/Д-співвідношення при доплерометрії кровотоку в артерії пупкового канатика не було. Гепатомегалія спостерігалася у 70,0±15,3% плодів, в 10,0±10,0% було багатоводдя, у 10,0±13,3% асцит плода (поєднувалися з гепатомегалією). В крові пупкового канатика титр VDRL-реакції був 1:1 у 40,0±16,3%, 1:2 – у 20,0±13,3%, 1:4 – у 20,0±13,3%, 1:64 також у 20,0±13,3% плодів. У 20,0±13,3% випадків виявлений плодовий IgM. У 60,0±16,3% випадків була підвищена АСТ в межах 24–330 мг/дл та у 60,0±16,3% ГТТ у межах 121–293 мг/дл. У 10,0±10,0% була гіпербілірубінемія 2,7 мг/дл. Гіпоальбумінемія спостерігалася у 20,0±13,3% плодів – відповідно 1,8 та 1,2 г/дл. Виявлена нормопротеїнемія. Лейкоцитоз у

межах $11,3 \times 10^9$ /л та $11,7 \times 10^9$ /л встановлений у $20,0 \pm 13,3\%$ плодів. Низький гематокрит $20,5$ був у $10,0,0 \pm 10,0\%$, тромбоцитопенія 6×10^9 /л та 121×10^9 л – у $20,0 \pm 13,3\%$ плодів [78].

При ранньому прихованому сифілісі в терміні 24×31 тиж титр антитіл в крові вагітних в реакції VDRL був $1:16$ – $1:64$. Бліді спірохети в навколоплодових водах в темному полі зору були виявлені у $60,0 \pm 24,5\%$ випадків, в різних випадках відповідно у $80,0 \pm 20,0\%$ та $75,0 \pm 25,0\%$ плодів були позитивні ПЛР та РІТ (тільки у $25,0 \pm 25,0\%$ плодів всі результати позитивні). Потовщення плаценти виявлено у $100,0 \pm 0,0\%$ випадків, підвищення С/Д співвідношення до $6,0$ в артерії пупкового канатика відзначено у $16,67 \pm 16,67\%$. У $83,33 \pm 16,67\%$ плодів встановлена гепатомегалія, у $16,67 \pm 16,67\%$ – гепатомегалія, асцит та набряк підшкірної клітковини плода, у $16,67 \pm 16,67\%$ – гепатомегалія та багатовіддя, у $16,67 \pm 16,67\%$ – гепатомегалія, асцит та розширення петель кишечника. Рання поява гепатомегалії свідчить про первинне uszkodження печінки. Гепатомегалія є початковою ультразвуковою маніфестацією набряку плода. У всіх випадках плоди з асцитом мали анемію та тромбоцитопенію. У крові пупкового канатика титр VDRL-реакції був $1:1$ у $16,67 \pm 16,67\%$, $1:4$ – у $16,67 \pm 16,67\%$, $1:8$ – у $50,0 \pm 22,4\%$, $1:64$ – у $16,67 \pm 16,67\%$ плодів. У $25,0 \pm 25,0\%$ плодів виявлений IgM. Плід набуває можливості мати імунну відповідь на інфекцію з 22 тиж вагітності. Виявлення специфічного IgM тільки при більш тривалих клінічних формах хвороби свідчить про розвиток гострого сифілітичного запалення в організмі плода.

У $25 \pm 25,0\%$ виявлено підвищення рівня АСТ в межах 52 – 69 мг/дл, активність ГГТ була підвищена у 100% плодів в межах 81 – 1201 мг/дл. Загальний білірубін перебував у межах гестаційної норми. У $50,0 \pm 22,4\%$ плодів була гіпоальбумінемія $1,4$ – $2,3$ г/дл, у $16,67 \pm 16,67\%$ – гіпопротеїнемія $2,7$ г/дл. Лейкоцитоз спостерігався у $25,0 \pm 25,0\%$ плодів, низький гематокрит $15,7$ – $28,4$ – у $80,0 \pm 20,0\%$, тромбоцитопенія 22 – 151×10^9 /л була у $50,0 \pm 22,4\%$ плодів [78].

Неонатальний період у дітей від пролікованих матерів без клінічних ознак конгенітального сифілісу характеризувався гепатомегалією та підвищеними рівнями печінкових трансаміназ. Автори дослідження стверджують, що рання сифілітична інфекція плода характеризується печінковою дисфункцією та ураженням плаценти. Інфікування навколоплодових вод є наступним, а гематологічні порушення розвиваються з прогресуванням хвороби у плода [78]. Гепатоспленомегалія в неонатальний період є проявом тривалої хвороби печінки та може бути проявом первинного ураження печінки, екстрамедулярного гематопоезу або може бути вторинним внаслідок серцевої недостатності [78].

Надзвичайно важлива маніфестація того, що у плода у всіх випадках сифілітичної інфекції відзначаються запальні або клітинно-дистрофічні порушення в печінці, які проявляються підвищеними рівнями печінкових трансаміназ, гіпоальбумінемією, гіпербілірубінемією та розвиваються гематологічні порушення – анемія, лейкоцитоз, тромбоцитопенія. Пеніцилінотерапія як метод лікування сифілісу у вагітних не нормалізує існуючі порушення в організмі плода, а, навпаки, може поглиблювати їх внаслідок імуносупресивної та токсичної дії антибіотиків на плід. Фетальний період внутрішньоутробного розвитку відбувається з напруженням компенсаторних механізмів подолання запальних та дегенеративних змін органів плода. Це – головна причина патологічного неонатального періоду у новонароджених з пролікованим під час вагітності сифілісом.

Діти від матерів із сифілісом складають групу високого ризику розвитку енцефалопатій. Новонароджені від матерів, які перенесли сифіліс, також відносяться до групи ризику порушення постнатальної адаптації, яка проявляється церебральною ішемією I–II ступеня, синдромом дихальних розладів та шкірно-геморагічним синдромом [6].

Вплив сифілітичної інфекції на розвиток мозку плода майже не вивчений. Сучасний розвиток науки характеризується знаннями про те, що внутрішньоматкова інфекція під час вагітності спричинює перинатальне uszkodження мозку плода.

У 1962 році В. Banker та J. Lagosche ввели в практичну діяльність термін «перивентрикулярна лейкомаляція» – явний некроз в перивентрикулярній білій речовині мозку плода. Пізніше, в 1969 році F. Gilles та S. Murphy описали «перинатальну телеенцефалічну лейкоенцефалопатію» [79]. Перивентрикулярна лейкомаляція має 2 гістопатологічні форми: вогнищеву та дифузну. Фокальна форма – це некротичні кісти в білій речовині мозку. Дифузна форма виникає внаслідок ураження премієлінізованих олігодендроцитів та призводить до затримки мієлінізації та глибокого ураження сірої речовини мозку. Перивентрикулярна лейкомаляція розвивається у недоношених новонароджених найчастіше в термінах 23 – 32 тиж вагітності внаслідок ураливості незрілих клітин мозку. У доношених новонароджених перинатальне uszkodження мозку розпочинається з антенатальної та інтранатальної ішемії-гіпоксії організму. Ключовими факторами uszkodження мозку є запалення з підвищеною продукцією цитокинів, оксидативний стрес, гіпоксично-ішемічні інсульти, підвищення виділення пресинаптичного нейротрансмітера – глутамату та ексцитотоксичний каскад. У мозку розпочинаються апоптично-некротичні процеси, які призводять до загибелі нейронів, найчастіше на таламічному рівні.

Внутрішньоматкова інфекція діє на незрілий мозок у двох напрямках: по-перше, ліпополісахариди мікробів індукують виділення цитокинів, таких як TNF- α , з астроцитів та мікроглії, що uszkodжують попередники олігодендроцитів та спричинюють перивентрикулярну лейкомаляцію. По-друге, інфекція може призводити до тяжкої циркуляторної децентралізації з церебральною гіпоперфузією, яка зумовлює розвиток ішемічно-гіпоксичного ураження мозку плода [80].

Запальна реакція агравує вторинне uszkodження нейронів внаслідок ішемії та безпосередньо uszkodжує незрілий мозок. Залишається нез'ясованим чи uszkodження мозку плода при токсемії є результатом церебральної гіпоперфузії внаслідок циркуляторної децентралізації або виникає внаслідок прямого цитотоксичного ефекту на тканини мозку [80].

У 1993 році виникла нова концепція перинатального uszkodження мозку плода внаслідок внутрішньоматкової інфекції. В її основі лежить цитокинова теорія. Вважається, що не інфекція, а запальна відповідь організму вагітної та плода призводить до перивентрикулярної лейкомаляції та внутрішньочеревних крововиливів [79, 80]. Внутрішньоматкова інфекція спричинює цитокинову відповідь на материнсько-плацентарній поверхні і саме цитокини, особливо TNF- α , uszkodжують мозок плода. TNF- α має цитотоксичний ефект на олігодендроцити. IL- 1β порушує проліферацію та дозрівання олігодендроцитів. Встановлений кореляційний зв'язок між підвищенням вмісту в мозку плода прозапальних цитокинів та формуванням перивентрикулярної лейкомаляції [81–83]. Отримані докази того, що плодови васкуліти, інвазія мікроорганізмів у судинну стінку, хоріальну пластину плаценти та пупковий канатик асоційовані з перивентрикулярною лейкомаляцією [84].

Була запропонована інтегративна модель як комплекс відношень між розвитком інфекції, недоношеністю та uszkodженням мозку плода. Виділені 3 структурних елементи моделі, розділені бар'єрами, – це матка, фетальна циркуляція та мозок плода. Мозок плода захищений гематоенцефалічним та плацентарним бар'єрами. При внутрішньоматковій інфекції прозапальні цитокини присутні у всіх зазначених елементах та переходять через плацентарний та гематоенцефалічний бар'єр. В експерименті на вагітних крисах було показано, що інтраперитонеальне введення ендотоксину при-

зводило до появи цитокінів у фетальному мозку та підвищення рівня фібрилярного протеїну глії, який є маркером ушкодження астроцитів, та зниження рівня протеїну мієліну, який є маркером ушкодження олігодендроцитів. Саме запальна відповідь організму вагітної призводить до виникнення перивентрикулярної лейкомаляції [84].

Перивентрикулярна лейкомаляція може бути наслідком запальної відповіді організму плода на інфекцію. Плодова запальна відповідь – це васкуліт, цитокінемія, активізація лейкоцитів крові та нейроінфекція [85, 86]. Активізація плодкових лейкоцитів спостерігається до народження в тих дітей, у кого після народження МРТ-методом діагностується перивентрикулярна лейкомаляція [86, 87]. Нейроінфекційний компонент характеризується підвищенням проникності гематоенцефалічного бар'єра та інвазією лейкоцитів у мозок плода [79]. Прозапальні цитокіни продукуються, головним чином, активованою мікроглією, макрофагами мікроглії плода. Макрофаги можуть бути активовані різними стимулами, таким, як системна інфекція, ішемія-гіпоксія, ексцитотоксичний інсульт та інші [83]. У зонах перивентрикулярної лейкомаляції виявлені активовані Т-клітини. IL-2 та його рецептори також виявлені в ушкоджених ділянках мозку померлих дітей. IL-2 продукується активованими Т-клітинами і є токсичним для олігодендроцитів та мієліну [79].

Запальні механізми взаємодіють з коагуляційним каскадом. Коагуляція пролонгує запальний процес та підвищують імовірність перивентрикулярної лейкомаляції. Природжені та адаптивні компоненти перинатальної судинної системи взаємодіють при її розвитку [79].

У перинатальній медицині сформована концепція нейропротекції плода як комплексу профілактично-лікувальних заходів, скерованих на попередження ушкодження мозку плода під час вагітності та в пологах. Акушери-гінекологи, неонатологи та педіатри повинні проводити м'яку та ефективну нейропротекцію, оскільки нейрозапальна відповідь плода може бути не тільки пролонгованою, але й персистивною та потребувати проведення протизапальних заходів навіть після закінчення неонатального періоду [83, 88, 89]. Антенатальна нейропротекція складається з призначення бетаметазону при недоношеній вагітності та призначення магнію сульфату, який взаємодіє з NMDA-рецепторами (глутамат-рецепторами) мозку та має протизапальні та антиоксидативні властивості. До нейропротекторів неонатального періоду відносять кофеїн, еритропоєтин, ібупрофен, тіорфан, інгалаційний оксид азоту (NO) та цереброкраніальну гіпотермію, які застосовують в неонатологічній практиці [83, 88, 89].

Таким чином, сифілітична інфекція призводить до тяжких порушень в перебігу гестаційного процесу: запальним змінам посліду, розвитку плацентарної дисфункції, антенатального ураження мозку плода, внутрішньоутробного інфікування плода, антенатальної загибелі плода та передчасного переривання вагітності, ускладненого перебігу пологів та неонатального періоду.

Високі показники акушерських та перинатальних ускладнень і захворюваності дітей при сифілісі свідчать про акту-

альність та практичну значущість розроблення методів профілактики та лікування цих ускладнень, зниження показників перинатальної смертності.

Состояние органов и систем организма беременной и плода при сифилисе

Т.П. Яремчук

В обзоре литературы представлены результаты современных научных исследований, определяющих состояние органов и систем организма беременной и плода при сифилисе. Выявлено, что сифилис негативно влияет на течение беременности, приводит к изменению биохимических показателей крови, гиперцитокинемии, гиперкоагуляции. Сифилитические антифосфолипидные антитела (АФА) отличаются от АФА при антифосфолипидном синдроме. Они являются β_2 -гликопротеин I-независимыми антителами, циркуляция которых не приводит к тромбофилии. Установлено, что частота микст-инфицирования больных сифилисом беременных другими возбудителями сексуально-трансмиссивных инфекций составляет 30–60%. У больных беременных выявлен дисбиоз влагалища. При сифилисе также выявлены разные формы дисбактериоза толстой кишки. Представлена морфологическая характеристика последствий при сифилисе. Последы рожениц с сифилитической инфекцией характеризуются развитием вылизитов с фиброзом стромы ворсин, васкулитов с периваскулярным фиброзом и облитерацией просвета сосудов, патологической незрелостью ворсин, которые приводят к дисфункции плаценты. Иммуногенетические методы исследования плацент позволили выявить материнское происхождение инфильтрации лимфоцитов и нейтрофильных лейкоцитов в ткани ворсин. В обзоре литературы представлены современные данные про влияние внутриматочной инфекции на плод и определена концепция антенатальной профилактики мозга плода. Обоснована необходимость лечения плацентарной дисфункции при сифилисе.

Ключові слова: *беременність, сифіліс, послід, плацентарна дисфункція, плод, конгенітальний сифіліс.*

Organs and systems state in the pregnant and fetus with syphilis

T.P. Yaremchuk

Contemporary clinical peculiarity of syphilis in pregnancy have been defined on the ground of analysis of contemporary scientific research. Syphilis negative disturbs pregnancy course, changes of biochemical blood indicators, induces of hypercytokinemia and hypercoagulation. Syphilis antiphospholipid antibodies differs from antiphospholipid syndrome antibodies. They are β_2 -glycoprotein I-independent antibodies and don't develop thrombophilia. It is showed the pregnant with syphilis are infected by other STI in 30-60%. Vaginal dysbiosis is present. Different forms of intestine dysbacteriosis also are present. Morphological characteristic of afterbirths in cases of syphilis are done. They characterized by villusitis with stroma fibrosis, vasculitis with perivascular fibrosis and vascular obliteration, pathological villi immaturity. Placental dysfunction are developed. Maternal genesis of lymphocytes and neutrophil leucocytes infiltration in villi was confirmed by immunogenetical methods. Contemporary data about intrauterine infection influence on fetus and conception of antenatal fetus brain protection are presented. Placental dysfunction treatment necessity in cases of syphilis are grounded.

Key words: *pregnancy, syphilis, afterbirth, placental dysfunction, fetus, congenital syphilis.*

Сведения об авторе

Яремчук Татьяна Петровна – ФПДО Львовский национальный медицинский университет имени Данила Галицкого, 79036, г. Львов, ул. Дж. Вашингтона, 6; тел.: 0677745420

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Дмитриев Г.А., Доля О.В. Василенко Т.И. Сифилис: феномен, эволюция, новации. – М.: Бино, 2010. – 255 с.
2. Родионов А.Н. Сифилис / Руководство для врачей. – СПб.: Питер, 2007. – 316 с.
3. Гриноу А., Осборн Д., Сазерленд Ш. Врожденные, перинатальные и неонатальные инфекции/ Пер. з англ. – М.: Медицина, 2000. – С. 223-239.
4. Калюжна Л.Д., Дерев'яно Л.А.,

- Дзюбак В.Є. та співавт. Оптимізація профілактики, діагностики та лікування раннього вродженого сифілісу (Методичні рекомендації МОЗ України). – К., 2006. – С. 4-7.
5. Boutall A., Urban M. Diagnosis, etiology, and outcome of fetal ascites in a South African hospital // Int. J. Gyn.&Obstet. – 2011. – V. 115. – Issue 2. – P. 148-152.
6. Кострова Е.Б. Состояние фетоплацентарной системы у женщин, пере-

Статья поступила в редакцию 21.01.2013

- несших сифіліс: Автореф. дис ... канд. мед. наук. – Смоленск, 2005. – 20 с.
7. Пасічник І.П. Клініко-імунологічні особливості адаптації дітей, які отримали профілактичне лікування сифілісу: Автореф. дис ... канд. мед. наук. – К., 2009. – 19 с.
8. Панкратов В.Г. Сифіліс у вагітних і дітей. Етіологія, патогенез, клініка, діагностика, лікування, профілактика. – Минск, 2007. – 226 с.
9. Орехов К.В. Внутрішньоробочі інфекції та патологія новонароджених. – М.: Медпрактика-М, 2002. – С. 218-230.
10. Дмитриев Г.А., Глазко И.И. Диагностика инфекций, передаваемых половым путем. – М: Бином, 2007. – 319 с.
11. Щербак Ю.В. Діагностика, лікування та профілактика прихованого сифілісу на основі вивчення епідеміології, серологічного та цитокінового статусу: Автореф. дис. . . канд. мед. наук. – Харків, 2005. – 22 с.
12. Клочкова С.В. Оптимізація тактики ведення вагітних, хворих на сифіліс: Автореф. дис. . . канд. мед. наук. – Краснодар, 2006. – 24 с.
13. Khamashta M.A. Hughes syndrome, Antiphospholipid syndrome. Springer, 2006. – 597 p.
14. Pierangeli S., Gharavi A. Infection and Drag-induced Antiphospholipid antibodies. In: Hughes syndrome, Antiphospholipid syndrome / Ed. Khamashta M.A. Springer, 2006. – P. 532-543.
15. Pierangeli S.S., Goldsmith G.H., Krnic S. et al. Differences in Functional Activity of Anticardiolipin Antibodies from Patients with Syphilis and Those with Antiphospholipid Syndrome. Infection and immunity, 1994, Sept. 1994: p. 4081-4084.
16. Santiago M.B., Stellin R., Gaburo J., Lior N., Bueno C., Viana V.S., Cossermelli W., de-Oliveira R.M. Antiphospholipid antibodies in syphilis // Braz. J. Med. Biol. Res. 1990, 23 (5). – P. 397-402.
17. Lamanaga G.F., Forastiero R.R., Carreras L.O., Alonso B.S. Different Types of Antiphospholipid Antibodies in AIDS: A Comparison with Syphilis and the Antiphospholipid Syndrome. Trombosis Research. – 1999. – V. 96, Issue 1. – P. 19-25.
18. Балашова И.Ю. Особенности внутрисердечной гемодинамики, вегетативной регуляции, поражения аорты и изменений фосфатидилинозитов у больных сифилисом: Автореф. дис. . . канд. мед. наук. – М., 2003. – 22 с.
19. Dzulynska J., Gajzler R., Stepniak R. Phosphatides in blood protein fractions of patients with late syphilis //Przegl.Dermatol. – 1958, Jan- Feb; 8 (1):1-16.
20. Адамович С.А. Комплексна терапія заразних форм сифілісу з урахуванням характеру і ступеня порушень гемостазу і імунного статусу в організмі хворих. Автореф. дис. . . канд. мед. наук. – К., 2004. – 22 с.
21. Cunningham F.G., Mac Donald P.C. et al. Williams Obstetrics, 21-th Edstion. – Norwalk, Connecticut: Appleton & Large, 2003. – P. 1299-1302.
22. Вовк І.Б., Корнацька А.Г., Борисюк О.Ю., Тригуб М.В. Нові підходи до підвищення ефективності лікування жінок з урогенітальними інфекціями, що передаються статевим шляхом. – Збірник наукових робіт Асоц. акуш.-гін. України. – К.: Інтермед, 2002. – С. 142-146.
23. Іванюта Л.І., Дубенко О.Д., Лисина Т.О. та співавт. Мікробіологічна характеристика репродуктивного тракту в жінок з неплідністю при ендокринологічному лікуванні // Вісник наукових досліджень. 2005. – № 2. – С. 28-31.
24. Писарева С.П., Могилевська С.І., Толкач С.М. та співавт. Вплив специфічної серотерапії та стан біоценозу піхви у вагітних жінок, інфікованих вірусами цитомегалії та герпесу типу 2 // Вісник наукових досліджень. – 2005. – № 2. – С. 26-29.
25. Степанковская Г.К. Пути снижения перинатальной и неонатальной заболеваемости и смертности после акушерских осложнений при родах // Здоровье женщины. – 2004. – № 4 (20). – С. 11-16.
26. Прищепка А.П. Плацентарна дисфункція у вагітних з сифілітичною інфекцією: Автореф. дис. . . канд. мед. наук. – К., 2011. – 21 с.
27. Ашанина І.В. Патогенетична терапія хворих на прихований сифіліс з урахуванням стану мікробіоценозу кишечника, протеолітичної і імунної систем організму: Автореф. дис. . . канд. мед. наук. – К., 2009. – 19 с.
28. Овчинникова Е.Ю. Прогнозирование осложненной течения беременности и родов у женщин, перенесших сифилитическую инфекцию: Автореф. дис. . . канд. мед. наук. – Самара, 2002. – 25 с.
29. Матвиенко Н.А. Система мать-плацента-плод при высоком риске внутриутробного инфицирования: Автореф. дис. . . канд. мед. наук. – М., 2000. – 18 с.
30. Башинська О.В. Профілактика перинатальної захворюваності та смертності новонароджених від матерів, що хворіли на сифіліс: Автореф. дис. . . канд. мед. наук. 14.01.01. – 2008. – 22 с.
31. Будла О.В. Особливості перебігу вагітності, пологів, післяпологового періоду та корекція ускладнень у жінок із сифілісом в анамнезі: Автореф. дис. . . канд. мед. наук. 14.01.01 – 2008. – 24 с.
32. Иванова М.А. Значение патоморфологического исследования плаценты для диагностики врожденного сифилиса / М.А. Иванова, О.К. Лосева, Э.В. Коробейникова // ЗППП. – 2000. – № 2. – С. 20-25.
33. Милованов А.П. Патология системы мать-плацента-плод. Рук-во для врачей. – М., 1999. – 446 с.
34. Цинзерлинг В.А., Мельникова В.Ф. Перинатальные инфекции. Рук-во для врачей/ В.А. Цинзерлинг, В.Ф. Мельникова. – СПб., 2002. – 351 с.
35. Kapur P., Rakheja D., Gomez A.M. et al. Characterization of inflammation in syphilitic villitis and in villitis of unknown etiology. V.Pediatr. Dev. Pathol. – 2004, Sep-Oct;7(5). – P. 453-8; discussion 421.
36. Samson G.R., Meyer M.P., Blake D.R.B. et al. Syphilitic placentitis: An immunopathy. – Vol. 15, Issue 1, January 1994. – P. 67-77.
37. Гюсан О.А. Оптимізація методів антенатальної профілактики вродженого сифілісу: Автореф. дис. . . канд. мед. наук. – Краснодар, 2004. – 22 с.
38. Сидорова И.С., Макаров И.О., Матвиенко Н.А. Состояние фетоплацентарной системы при высоком риске внутриутробного инфицирования плода // Рос. вестн. перинатол. 2000. – № 2. – С. 5-9.
39. Арутюнова Н.О. Особенности ведения беременности и родов у больных различными формами сифилиса: Автореф. дис. . . канд. мед. наук. – СПб, 1992. – 22 с.
40. Cameron S.T., Thong K.J., Young H., Liston W.A. Routine antenatal screening for syphilis in Lothian: a study of results 1988 to 1994. – Br. J. Obstet. Gynaecol., 1997. – N 104 (6). – P. 734-737.
41. Дерев'яно Л.А. Стан захворюваності на ранній природжений сифіліс в Україні // Журнал дерматології і венерології. – 2000. – № 2 (10). – С. 60-61.
42. Conover C.S., Rend C.A., Miller G.B.Jr., Schmid G.P. Congenital syphilis after treatment of maternal syphilis with a penicillin regimen exceeding CDC guidelines. – Infect. Dis.Obstet. Gynecol., 1998, N 6 (3). – P. 134-137.
43. Roca Gonzalez A.M., Roldran Ros A.M., Lopez Santiveri A. et al. Congenital syphilis and syphilitic mothers. Survey of the past 10 years. – An. Esp. Pediatr., 1992. – N 37 (2). – P. 135-139.
44. Duarte G., Gir E., de Almeida A.M., Hayashida M., Zanetti M.L. Fetal death from syphilis: an epidemiologic evaluation in Ribeir ao Preto, Brazil. – Bull. Pan. Am. Health Organ, 1994, N 28 (1). – P. 42-49.
45. Pankratov O. Clinical features of congenital syphilis in Belarus // Int. J. STD&AIDS. – 2006. -V. 17. – Suppl. 1. – P. 16.
46. Зайченко О.І., Зайченко Я.О. Соматичні та серологічні зміни у новонароджених від хворих сифілісом жінок / Діагностика, лікування і профілактика сифілісу у вагітних і дітей. Сборник науч. работ. – Луганск: ЛугГМУ, 2004. – С. 109.
47. Mobley J.A., McKeown R.E., Jackson K.L., Sy F., Parham J.S., Brenner E.R. Risk factors for congenital syphilis in infants of women with syphilis in South Carolina. – Am. J. Publ. Health, 1998, N 88. – P. 597-602.
48. Desenclos J.C., Scaggis M., Wroten J.E. Characteristics of mothers of live infants with congenital syphilis in Florida, 1987-1989. – Am. J. Epidemiol., 1992, N 136 (6). – P. 657-661.
49. Benzick A.E., Wirthwein D.P., Weinberg A., Wendel G.D.Jr., Alsaadi R., Leos N.K., Zeray F., Sranchez P.J. Pituitary gland gumma in congenital syphilis after failed maternal treatment: a case report. – Pediatrics, 1999, N 104 (1). – P. 1-4.
50. Aiken C.G. The causes of perinatal mortality in Bulawayj, Zimbabwe. – Cent. Afr. J. Med., 1992, N 38 (7). – P. 263-281.
51. Larkin J.A., Lit L., Haley J.A. Recognizing and treating syphilis in pregnancy. – Medscape Womens Health, 1998, N 3 (1). – P. 1-5.
52. Frans G.J., Brand P.L., Muskiet F.D. Inadequate screening for congenital syphilis on Curaeaco: 1987-1991. – Ned. Tijdschr. Geneesk., 1994, N 138 (34). – P. 1712-1715.
53. Osman N.B., Challis K., Folgosa E., Cotiro M., Berstrom S. An intervention study to reduce adverse pregnancy outcomes as a result of syphilis in Mozambique. – STI, 2000, N 76 (3). – P. 203-207.
54. Wendel G.D.Jr., Sranchez P.J. et al. Identification of Treponema pallidum in amniotic fluid and fetal from pregnancies complicated by congenital syphilis. – Obstet. Gynecol., 1991, N 78 (5 Pt 2). – 890-89.
55. Логунов В.П., Лісницька О.А., Мануйлова Л.А., Павленко А.Ю. Епідеміологічні та клінічні особливості сифілісу у вагітних // Дерматологія та венерологія. – 2003. – № 1 (19). – С. 50-51.
56. Проценко Т.В. Вроджений сифіліс: Лекція для лікарів. – До-

- нецк: Мединфо, 1998. – 28 с.
57. Турик Н.В., Дерев'яно Л.А., Пономаренко Н.М., Савкіна Н.І., Пацеля М.В. Аналіз випадків вродженого сифілісу, що перебували на лікуванні в Київській міській шкірно-венерологічній лікарні з 2001 по 2003 р. /Діагностика, лечение и профилактика сифилиса у беременных и детей. Сборник науч. работ. – Луганск: ЛугГМУ, 2004. – С. 107-108.
58. Шатилов А.В., Стариков Ю.Л., Любимцева В.Н., Поддубко Т.В. Характеристика некоторых клинико-серологических показателей и эпидемиологических аспектов у беременных, инфицированных сифилисом, и анализ исходов беременности у таких женщин/ Диагностика, лечение и профилактика сифилиса у беременных и детей. Сборник науч. работ. – Луганск: ЛугГМУ, 2004. – С. 37-45.
59. Мавров Г.І., Губенко Т.В. Сифіліс у вагітних: діагностика та лікування //Український медичний альманах. – 1999. – № 2 (1) (Додаток). – С. 40-41.
60. Мавров Г.І., Губенко Т.В. Влияние сифилиса на течение беременности и внутриутробное развитие плода // Дерматология и венерология. – 2002. – № 4 (18). – 41-43.
61. Vam R.H., Cronjre H.S., Muir A., Griessel D.J., Hoek V.B. Syphilis in pregnant and their offspring. – Int. J. Gynaecol. Obstet., 1994, N 44(2). – P. 113-118.
62. Rawstron S.A., Bromberg K. Failure of recommended maternal therapy to prevent congenital syphilis. – Sex. Transm. Dis., 1991, N 18 (2). – P. 102-106.
63. Камінський В.В., Булда О.В., Однокоз Т.О. та співав. Структура акушерських ускладнень у жінок із сифілісом. – Тез. доп. наук.-практ. конференції «Діагностика, лікування та профілактика сифілісу у вагітних та дітей». – Луганськ, 2004. – С. 62-66.
64. Krakauer Y., Pariente G., Sergienko R., Wiznitzer A., Sheiner E. Perinatal outcome in cases of latent syphilis during pregnancy // Int. J. Gynecology&Obstetrics. – 2012. – published online 16 April 2012.
65. Gray R.H., Wawer M.J., Serwadda D. et al. Population-based study of fertility in women with HIV-1 infection in Uganda. – Lancet, 1998, N 351 (9096). – P. 98-103.
66. Nanda D., Feldman J., Delke I., Chintalapally S., Minkoff H. Syphilis among parturients at an inner city hospital: association with cocaine use and implications for congenital syphilis rates. – N.Y. State J. Med., 1990, N 90 (10). – P. 488-490.
67. Bilenchi R., Poggiali S., Gentini G., Pellegrino M., Timiani M. Syphilis in pregnancy: our experience // Int. J. STD&AIDS. – 2006. – V. 17.-Suppl. 1. – P. 53.
68. Sranchez P.J., Wendel G.D. Syphilis in pregnancy. – Clin. Perinatol., 1997, N 24 (1). – P. 71-90.
69. How J.H., Bowditch J.D. Syphilis in pregnancy: experience from a rural aboriginal community. – Aust. N.Z. J. Obstet. Gynaecol., 1994, N 34 (4). – P. 383-389.
70. Радионов В.Г., Любимцева В.Н., Семиряд Ю.В. и соавт. Ранний врожденный сифилис в Луганской области, особенности диагностики, клиники и серологических показателей / Диагностика, лечение и профилактика сифилиса у беременных и детей. Сборник науч. работ. – Луганск: ЛугГМУ, 2004. – С. 21-35.
71. Hurtig A.K., Nicoli A., Carne C., Lissauer T., Connor N., Webster J.P., Ratcliffe L. Syphilis in pregnant women and their children in the United Kingdom: results from national clinician reporting surveys 1994-7. – BMJ, 1998, N 317 (7173). – P. 1617-1619.
72. Dorfman D.H., Glaser J.H. Congenital syphilis presenting in infants after the newborn period. – N. Engl. J. Med., 1990, N 323 (19). – P. 1299-1302.
73. Finelli L., Crayne E.M., Spitalny K.C. Treatment of infants with reactive syphilis serology, New Jersey: 1992 to 1996. – Pediatrics, 1998, N 102 (2). – P. 1-27.
74. Дерев'яно Л.А., Пацеля М.В., Пономаренко Н.М. Клінічна і серологічна оцінка немовлят, народжених від матерів з позитивними серологічними реакціями на сифіліс / Диагностика, лечение и профилактика сифилиса у беременных и детей. Сборник науч. работ. – Луганск: ЛугГМУ, 2004. – С. 67-72.
75. Ficarra G., Carlos R. The Renaissance of an Old Disease with Oral Implications. Head and Neck Pathology, 2009, Vol. 3, Number 3, P. 195-206.
76. Shet A. Congenital and Perinatal Infections: Throwing New Light with an Old TORCH // Indian Journal of Pediatrics, 2011, Vol. 78, N 1, P. 88-95.
77. Berman S.M. Maternal Syphilis: pathophysiology and treatment // Bulletin of the World Health Organization. – 2004. – 82. – 433-438.
78. Hollier L., Harstad T., Sanchez P. et al. Fetal syphilis: Clinical and Laboratory Characteristics //Obstet. & Gynec., 2001. – V. 97.-I. 6. – P. 947-953.
79. Remenghi L.A., Evrard Ph., Mercuri E. Infection/inflammation a complex hot topic in perinatal brain white matter damage etiology/ In: Perinatal brain damage: from pathogenesis to neuroprotection. John Libey Eurotext, 2008. – P. 99-102.
80. Jensen A., Garniev Y., Middelani J. et al. Perinatal brain damage: from pathophysiology to prevention // E. J.Obst. Gynec. and Reproductive Biology. 2003. – 110. – P. 70-79.
81. Adinolfi M. Infections diseases in pregnancy, cytokines and neurological impairment: an hypothesis. Dev. Med. Child Neurol. 1993, 35. – P. 549-553.
82. Cai S., Pan S.I., Pang Y. et al. Cytokine induction on fetal rat brains and brain injury in rats after maternal lipopolysaccharide administration // Pediatr.Res., 2000, 47. – P. 64-72.
83. Favrais G., Titomanlio L., Degos V., Greesens P. Perinatal brain damage: from pathogenesis to neuroprotection. In: John Libey Eurotext, 2008. – P. 219-230.
84. Dammann O., Leviton A. Inflammatory brain damage in preterm newborns – dry numbers, wet lab and causal inference. Early Hum. Dev., 2004, 79. – P. 1-15.
85. Leviton A., Dammann O. Coagulation, inflammation and risk of perinatal brain white matter damage // Pediatr.Res., 2004, 55. – P. 541-545.
86. Duggan P.J., Maalouf E.F., Walts T. et al. Intrauterine T-cell activation and increased proinflammatory cytokine concentration in preterm newborns with cerebral lesions // Lancet, 2001, 358. – P. 1699-1700.
87. Leviton A., Dammann O., Durum S.K. The adaptive immune response in cerebral white matter damage // Ann. Neurol., 2005, 58. – P. 821-828.
88. Wolfberg A.J., Dammann O., Gressens P. Antiinflammatory and immunomodulatory strategies to protect the perinatal brain. Semin. Fetal Neonat. Med., 2007, 12. – P. 296-302.
89. Bale J.F. Fetal Infections and Brain Development // Clinics in Perinatology, 2009, V. 36, Is. 3. – P. 639-653.