

3. *Морозова А. В.* Частота инфицирования и заболеваемость детей при выявлении уреаплазм у матерей / Морозова А. В., Матыенко И. В., Новикова Л. Н. // Ж. акуш. и жен. болезн. — 2004. — Т. LIII, вып. 4. — С. 38–41.
4. *Евсюкова И. И.* Актуальные проблемы диагностики и лечения хламидийной инфекции на современном этапе / Евсюкова И. И., Королева Л. И. // Педиатрия. — 2003. — № 2. — С. 82–87.
5. *Королева Л. И.* Внутриутробное инфицирование *Ureaplasma Urealyticum* и заболеваемость новорожденных детей / Королева Л. И., Матыенко И. В. // Ежегодная научно-практич. конф. стран СНГ. — СПб., 2006. — С. 106–107.
6. *Евсюкова И. И.* Роль инфекционного фактора в развитии перинатальной патологии плода и новорожденного / Евсюкова И. И. // Вестник перинат. и педиатрии. — 1997. — № 4. — С. 25–27.
7. *Малова И. О.* Урогенитальные инфекции у девочек младшего возраста (до 12 лет): эпидемиология, патогенез, клиника, диагностика, профилактика: автореф. ... д-ра мед. наук. — М., 2000. — 44 с.
8. *Патрушева Е. Н.* Последствия внутриутробного инфицирования ребенка хламидиями / Патрушева Е. Н., Евсюкова И. И., Башмакова М. А., Савичева А. М. // Рос. Вестн. перинат. и педиатрии. — 1993. — Т. 38, № 4. — С. 9–11.
9. *Евсюкова И. И.* Внутриутробные инфекции: хламидийная инфекция матери и ее влияние на потомство / Евсюкова И. И. // Terra Medica. — 1996. — № 4. — С. 31–35.
10. Состояние здоровья внутриутробно инфицированных детей / Корнева М. Ю., Коровина Н. А., Заплатников А. Л. [и др.] // Рос. Вестник перинат. и педиатрии. — 2005. — Т. 50, № 3. — С. 48–52.

ИНТРААМНИАЛЬНАЯ ИНФЕКЦИЯ В ПАТОГЕНЕЗЕ ПЛАЦЕНТАРНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ И ЗАДЕРЖКИ РАЗВИТИЯ ПЛОДА

Н. Г. Павлова (ngp05@yandex.ru)

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

Задержка внутриутробного развития является одной из основных причин перинатальной заболеваемости и смертности. Эта универсальная реакция, развивающаяся у плода на фоне калорийного и кислородного голодания, снижения метаболических процессов при пониженной плацентарной перфузии.

Плацента является высокоспециализированным и относительно независимым по своим функциям органом, посредством которого осуществляется взаимодействие плода с непосредственно окружающей его внешней средой, которой является материнский организм. В физиологических условиях гемодинамическая функциональная система мать-плацента-плод хорошо адаптирована к непрерывно возрастающим потребностям плода и создает возможность его нормального развития в условиях относительно свободного поведения матери и довольно широкого спектра изменений окружающей ее внешней среды. Развитие этой системы, ее постепенные изменения для поддержания среднего высокого уровня функционирования обуславливают гормональные влияния, на фоне которых осуществляются подвижные гемодинамические реакции, обеспечивающие постоянную коррекцию объемной скорости кровотока в соответствии с состоянием плода в каждый данный момент, а также быструю регуляцию поступления кислорода в организм плода.

Гемодинамические расстройства маточно-плацентарного и плодово-плацентарного кровообращения, развивающиеся на фоне нарушений процессов имплантации и плацентации играют ведущую роль в патогенезе внутриутробной гипоксии, приводящей к задержке роста-весовых показателей и нарушению функционального созревания жизненно важных систем и органов плода.

Плацентарная недостаточность чаще всего развивается при осложнениях беременности гестозом, невынашиванием, при заболеваниях матери, в генезе которых имеются сосудистые расстройства как, например, при гипертонической болезни, заболеваниях почек. Кроме того, развитие этого синдрома наблюдается при многоплодной беременности, гемолитической болезни плода, а также патогенных воздействиях, в том числе повторных стрессорных, на мать и плод. Одной из частых причин плацентарной дисфункции является инфекция. Развитие недостаточности плаценты при различных воздействиях на материнский организм является ее универсальной реакцией, одним из основных проявлений которой является нарушение кровообращения — основной функции плаценты.

Интраамниальная инфекция возникает в том случае, когда возбудитель повреждает фетальные мембраны, децидуальную оболочку и околоплодные воды. Микроорганизмы в амниотической жидкости могут усиливать биосинтез

провоспалительных цитокинов, которые, в свою очередь, стимулируют развитие системного воспалительного ответа у плода. До конца 70-х годов считалось, что целостные фетальные мембраны являются барьером для проникновения инфекции в околоплодные воды и обеспечивают развитие плода в условиях стерильности. Считали, что бактериальная колонизация амниотической жидкости развивается только после начала родовой деятельности или при нарушении целостности плодного пузыря в момент родов или близко к ним. Однако дальнейшие исследования показали, что это не так. Инфицирование околоплодных вод было обнаружено в конце беременности у 10 % женщин, имевших целый плодный пузырь, и у 30 % женщин, у которых воды излились преждевременно.

Хориоамнионит и инфекция околоплодных вод могут протекать с наличием клинических проявлений у матери и плода и без них. Клиническим симптомом этих состояний может быть повышение температуры у пациентки при беременности или в родах, чаще при преждевременном излитии околоплодных вод. Однако часто наблюдается скрытая (субклиническая) интраамниальная инфекция, при которой клинические симптомы отсутствуют. Симптомные случаи наблюдаются в 0,5–1 % случаев от общего количества беременностей. Среди пациенток, имеющих микробную инвазию околоплодных вод, клинические симптомы инфекции имеют только 15–55 %. Таким образом, простого присутствия бактерий в околоплодных водах не достаточно, чтобы вызвать внутриамниальную инфекцию или преждевременные роды [3].

Хориоамнионит чаще выявляется уже по результатам гистологического исследования. Его частота достигает 50 % при преждевременных родах и 20 % при родах в срок [6]. Интраамниальная инфекция проявляется при морфологическом исследовании в виде острого диффузного воспалительного процесса в экстраплацентарных мембранах, хорионической пластине плаценты и пуповине. Если возбудителя выделяют из амниотической жидкости, принято расценивать такую инфекцию как внутриамниальную.

Считают, что интраамниальная инфекция является наиболее частой причиной преждевременных родов, обуславливая около трети из них. При этом до 1/4 женщин с ненарушенным плодным пузырем при преждевременных родах имеют положительную реакцию на наличие микробных агентов в водах. Однако микроорганизмы из вод могут и не выделяться.

Положительный тест на наличие микроорганизмов в околоплодных водах у беременных, не

имеющих клинических проявлений инфекционного поражения, составляет от 5 до 13 % [6]. При этом плохие перинатальные исходы наблюдаются у тех пациенток, у которых инфекционный процесс в околоплодных водах реализуется.

Инфекция амниотической полости и его содержимого является серьезным осложнением беременности, влияя на состояние как матери, так и плода. У матери повышается риск развития лихорадки в родах и гнойно-септической инфекции в послеродовом периоде. При абдоминальном родоразрешении этот риск существенно повышается.

Микробная контаминация амниотической полости существенно увеличивает перинатальную заболеваемость и смертность. Давно известно, что у недоношенных детей, родившихся у женщин, имевших интраамниальную инфекцию, наблюдаются внутриутробные пневмонии, омфалиты, менингиты, респираторный дистресс-синдром, низкие оценки по шкале Апгар, фетальный и неонатальный сепсис с развитием в последующем бронхолегочной дисплазии или некротического энтероколита. Высокая заболеваемость новорожденных является результатом их развития в условиях плацентарной недостаточности, часто сопровождающейся хронической гипоксией, приводящей к преждевременному прерыванию беременности, следствием которого является недоношенность и незрелость органов и функциональных систем, задержка внутриутробного развития и, в отдельных случаях, разрушения аспирированными микроорганизмами сурфактанта. Результаты последних исследований показали, что отдаленными последствиями бактериальной инвазии околоплодных вод могут быть серьезные неврологические нарушения у детей, включающие детский церебральный паралич, перивентрикулярные лейкомаляции и внутрижелудочковые кровоизлияния [4]. Было показано, что у новорожденных, родившихся у женщин, имевших урогенитальную инфекцию, чаще наблюдалось нарушение созревания координирующей и интегрирующей функции ЦНС, проявляющееся задержкой формирования тонических и рефлекторных реакций [8]. Неврологические нарушения у новорожденных могут быть обусловлены также влиянием медиаторов инфекции, образующихся в материнском организме, — провоспалительными цитокинами (интерлейкином (IL)-1, IL-6, IL-8, фактором некроза опухоли (TNF-α)) и бактериальным эндотоксином [5].

Существуют три возможных пути проникновения инфекционных агентов в полость плодного пузыря: восходящий — из нижнего генитально-

го тракта, гематогенный — от матери и ятрогенный — бактериальная инвазия амниотической жидкости при проведении инвазивных диагностических или лечебных процедур [2]. В большинстве случаев инфекция попадает в амнион восходящим путем. Это происходит чаще всего в родах при наличии длительного безводного периода. Однако пассаж возбудителей может иметь место и при целом плодном пузыре. Источником интраамниальной инфекции гематогенного происхождения является бактериемия у матери. Таким путем в плодный пузырь попадают, например, *Listeria monocytogenes*, стрептококк группы А и *Campylobacter* [6]. Причинами ятрогенной бактериальной инвазии амниотической полости могут быть инвазивные пренатальные диагностические и лечебные процедуры (амнио- и кордоцентез, хорион- и плацентобиопсия, внутриматочные трансфузии), а также запись, при отошедших околоплодных водах, прямой КТГ у плода.

Микробная инвазия амниотической полости вызывает развитие воспалительного ответа, заключающегося в выработке плацентой, децидуальной тканью, хорионом и амнионом провоспалительных цитокинов IL-1, IL-6, IL-8, TNF- α . Они, в свою очередь, стимулируют продукцию простагландинов, которые повышают сократительную активность миометрия, приводя к преждевременным родам. Большинство плодов, находящихся в инфицированных околоплодных водах, их аспирируют. При этом провоспалительные цитокины начинают вырабатываться и в организме плода. Считают, что эти медиаторы инфекции играют важную роль в инициации системной воспалительной реакции в организме плода [6].

Микроорганизмы, участвующие в реализации интраамниальной инфекции, подобны тем, которые встречаются и при других акушерских ситуациях. Основные группы бактерий, встречающиеся у 2/3 женщин, две: первая — микроорганизмы ассоциированные с бактериальным вагинозом (*Gardnerella vaginalis*, генитальные микоплазмы и анаэробы); вторая группа — аэробные бактерии ассоциированные с желудочно-кишечным трактом (*Escherichia coli*, грамм-отрицательные палочки и грамм-положительные кокки). Полагают, что анаэробная инфекция чаще приводит к преждевременным родам и преждевременному излитию околоплодных вод, а аэробная является наиболее частой причиной гнойно-септических заболеваний матери, плода и новорожденного. Кроме того, существенную роль в этиологии интраамниальной инфекции играют вирусы — цитомегаловирус, парвовирус В19, герпес-вирус и др. Эти возбу-

дители часто являются причиной тяжелого поражения плода, в том числе развития у него т.н. неиммунного отека, в ряде случаев являющегося причиной неблагоприятных перинатальных исходов вплоть до ante- и постнатальной гибели [1].

Диагноз интраамниальной инфекции не всегда просто установить. Исключение составляют те случаи, когда у беременной имеются явные ее клинические симптомы — лихорадка, тахикардия у матери и плода, наличие длительного безводного периода. Большая часть случаев являются субклиническими, часто преждевременное прерывание беременности является единственным признаком инфекции.

Для верификации возбудителя используют бактериологическое исследование флоры влагалища и шейки матки беременной. Однако наибольшей специфичностью обладают данные лабораторных исследований амниотической жидкости. Трансабдоминальный амниоцентез, выполненный под ультразвуковым контролем, позволяет получить пробы амниотической жидкости для культуральных исследований, окрашиванию по Грамму, микроскопии, биохимических тестов. По Грамму окрашивают нецентрифугированную пробу околоплодных вод, чтобы обнаружить присутствие бактерий. Используют подсчет в околоплодных водах полиморфноядерных лейкоцитов, культуральные исследования амниотической жидкости для идентификации аэробных, анаэробных бактерий и генитальных микоплазм. Однако ожидание результатов культуральных исследований может отсрочить назначение пациентам адекватной терапии. До недавнего времени верифицировать возбудителя у плода, особенно при вирусном поражении, возможно было только в его крови, полученной при кордоцентезе. В настоящее время с появлением методики, основанной на полимеразной цепной реакции (ПЦР), стала возможна идентификация фрагментов генома вирусов, паразитов и бактерий при исследовании околоплодных вод.

Биохимический анализ амниотической жидкости у пациентов с предполагаемой интраамниальной инфекцией имеет целью обнаружить либо инфекционные маркеры, продуцируемые организмами матери или плода, или метаболиты патогенных микроорганизмов. Материнские маркеры включают провоспалительные цитокины (IL-1, IL-6, IL-8, TNF- α) и простагландин Е2. Повышенные уровни этих субстратов в околоплодных водах появляются за неделю до преждевременных родов или гистологически выявленного хориоамнионита.

Наибольшей предсказательной силой в отношении неблагоприятного прогноза для матери и плода обладает IL-6. Для выявления метаболитов микроорганизмов исследуют присутствие эндотоксина и лейкоцитэстеразный тест. Оба теста являются простыми и чувствительными маркерами интраамниальной инфекции. Возможно также исследовать уровень глюкозы в околоплодных водах и присутствие органических метаболитов патогенных бактерий нижнего генитального тракта методом жидкостной хроматографии[2]. Воспалительную реакцию можно исследовать непосредственно в крови плода, полученной при кордоцентезе. При этом выполняют общий анализ крови, исследуют газы крови, рН, концентрацию в плазме IL-6.

Таким образом, внутриамниальная инфекция играет существенную роль в патогенезе плацентарной недостаточности, обуславливая неблагоприятные перинатальные исходы и высокую гнойно-септическую заболеваемость у беременных и родильниц. Своевременная верификация возбудителя позволяет вовремя начать патогенетическую терапию, играющую основную роль в снижении перинатальной заболеваемости и смертности.

Литература

1. Павлова Н. Г. Парвовирусная инфекция В19 при беременности / II. Влияние парвовируса В19 на плаценту и риск для плода / Павлова Н. Г., Константинова Н. Н. // Пренатальная диагностика. — 2005. — Т. 4. — № 2. — С. 97–99.
2. Эхография в акушерстве и гинекологии. Теория и практика: Пер. с англ. в 2 ч. Ч. 2. / Под ред. А. Флейшнера, Ф. Мэннинга, П. Джетти, Р. Ромеро. — 6-е изд. — М.: Видар — М., 2004. — С. 77–115.
3. Is amniotic fluid analysis the key to preterm labour? A model using interleukin-6 for predicting rapid delivery / Greci L. S., Gilson G. J., Nevils B. [et al.] // Am. J. Obstet. Gynecol. — 1998. — Vol. 179. — P. 172–178.
4. Grether J. K. Maternal infection and cerebral palsy in infants of normal birth weight / Grether J. K., Nelson K. B. // J. Am. Med. Assoc. — 1997. — Vol. 278. — P. 207–211.
5. High expresion of tumor necrosis factor alpha and interleukin-6 in periventricular leukomalacia / Yoon B. H., Romero R., Kim J. C. [et al.] // Am. J. Obstet. Gynecol. — 1997. — Vol. 177. — P. 406–411.
6. Sziller I. Laboratory and clinical diagnosis of intrauterine infection of the fetus / Sziller I., Papp Z. ; Ed. By F. A. Chervenak, F. A. Kurjak — N.-Y.: The Parthenon Publishing Group Inc., 1999.
7. Pavlova N. G. Fetal neurological tests / Pavlova N. G. // Invited lectures of the of the 7th World Congress of Perinat. Med. / Eds. A. Kurjak, F. A. Chervenak — N.-Y., 2005. — P. 197–203.