

СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О ВОЗМОЖНОСТЯХ ДИАГНОСТИКИ И ПРОГНОЗИРОВАНИЯ ВНУТРИУТРОБНОЙ ИНФЕКЦИИ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

Статья представляет собой обзор литературы о современных возможностях диагностики и прогнозирования внутриутробной инфекции. Освещены значимость и информативность бактериологического, иммунологического методов, методов пренатальной инвазивной и ультразвуковой диагностики. Приведены современные представления о роли и динамике изменения цитокинов, ангиогенных факторов роста и биохимических параметрах, объективизирующих процесс интоксикации при внутриутробной инфекции.

Основная задача акушерства — сохранение здоровья беременной женщины и обеспечение рождения здорового ребенка. В связи с этим важное значение приобретает проблема внутриутробных инфекций (ВУИ). Ее актуальность определяется как ведущей ролью ВУИ среди причин неблагоприятных перинатальных исходов, так и высоким уровнем инфекционно-воспалительных заболеваний беременных и родильниц [1, 2, 3]. Кроме того, в структуре заболеваемости новорожденных второе место после гипоксии и асфиксии в родах занимают перинатальные инфекции. Согласно результатам некоторых исследований, только за последние пять лет частота ВУИ возросла в 2 раза [4]. Рост значимости ВУИ в акушерстве и перинатологии в последние годы возможно связан с появлением более информативных методов диагностики и расширением спектра изучаемых возбудителей. Окончательный диагноз устанавливается, как правило, лишь после рождения ребенка в раннем неонатальном периоде. Решение вопроса ранней диагностики ВУИ в настоящее время ведется в двух направлениях: ранняя экспресс-диагностика сразу после рождения ребенка и разработка ее диагностических критериев во время беременности.

Несмотря на большое количество работ, посвященных внутриутробной инфекции, достоверных методов диагностики ее пока не существует. Лишь по косвенным признакам можно предположить ее наличие и установить инфицированность плодного яйца и плода [5]. Диагностические трудности обусловлены неспецифичностью клинических проявлений ВУИ, что диктует необходимость сочетания клинических и лабораторно-инструментальных методов исследования [6]. На данном этапе основными методами диагностики ВУИ являются бактериологические и иммунологические. К ним относятся идентификация этиологически значимых микроорганизмов и/или определение фрагментов ДНК или РНК клеток возбудителя. Бактериологические исследования целесообразно сочетать с идентификацией в крови серологическими методами Ig M и Ig G, специфичных для данного возбудителя [7]. Для получения материала плодового происхождения в первой половине беременности при-

бегают к пренатальным инвазивным методам: аспирация хориона в первом триместре беременности; диагностический амниоцентез, диагностический кордоцентез с дальнейшим исследованием антигена и иммуноглобулинов в амниотической жидкости (АЖ) и пуповинной крови. При исследовании околоплодных вод, которые меняют свой качественный и количественный состав в течение беременности, уже по внешнему виду полученных во время амниоцентеза проб можно составить представление о состоянии плода. Во время физиологически протекающей беременности в АЖ преобладают клетки плодового происхождения (плоский эпителий, клетки сальных желез, дыхательных и мочевых путей, пушковые волосы, роговые чешуйки). Клетки материнского происхождения (гистиоциты, макрофаги, лейкоциты) и амниоциты выявляются гораздо реже, а увеличение их в АЖ свидетельствует об инфицированности и высоком риске развития ВУИ [8]. Для поиска критериев доклинической диагностики инфекционных поражений плода была предложена сравнительная оценка цитогаммы АЖ, полученной путем амниоцентеза, у рожениц с ВУИ и у беременных с высоким риском по ее реализации. При этом доказана диагностическая ценность увеличения цитоза и содержания палочкоядерных лейкоцитов в АЖ при ВУИ [9].

Значительное количество работ посвящено изучению активности ряда ферментов в АЖ, таких как щелочная фосфатаза, окситоциназа, различные дегидрогеназы, гистидаза, аминоксидаза, креатинфосфатаза. Установлено, что изменения их активности отмечается при различных патологических состояниях плода. Было доказано также, что уровень лактатдегидрогеназы увеличивается пропорционально росту количества микробных тел. Однако эти тесты несовершенны при диагностике ВУИ, так как антимикробная активность АЖ определяется совокупностью факторов, а не одним отдельным компонентом. Остается не до конца изученным вопрос о значимости в диагностике ВУИ группы белков, специфичных для беременности и продуцируемых синцитиотрофобластом и тканями плода. К этим белкам относятся протеин А, трофобластический бета-глобулин, плаценто-специфи-

ческий альфа-микроглобулин, трофобластический бета-гликопротеин, альфа-фетопропротеин, макрофаг воспалительный 1-альфа [10].

Важное значение имеют ультразвуковые методы исследования, с помощью которых можно определить как косвенные признаки ВУИ (многоводие, увеличение толщины плаценты, мелкодисперсная взвесь в околоплодных водах и др.), так и обусловленные инфекцией структурные изменения в органах плода (воспалительные кисты головного мозга, двухсторонние перивентрикулярные обызвещения и др.).

В последние годы все большее значение в развитии и регуляции воспалительных процессов, в том числе и при ВУИ, отводится цитокинам. Они представляют сложную и многообразную систему, обеспечивающую процессы межклеточной кооперации, роста и дифференцировки лимфоидных клеток, гемопоэза, ангиогенеза, нейроиммуноэндокринных взаимодействий [11, 12, 13, 14]. Являясь регуляторными факторами, цитокины играют важную роль в развитии иммунного ответа по клеточному и гуморальному типам, в том числе в антибактериальных и противовирусных процессах.

Цитокины являются посредниками в развитии воспалительных и иммунных реакций, в том числе в системе мать-плацента-плод, с нарушением морфологических и функциональных свойств клеточных мембран, энергетического обмена, истощением защитного резерва клеток. Представляют собой простые пептиды, или гликопротеины, действие которых реализуется посредством специфического высокоаффинного связывания со специализированными клеточными рецепторами. Система цитокинов объединяет клетки-продуценты, растворимые цитокины и их антагонисты, клетки-мишени и их рецепторы. Регуляция активности цитокинов происходит посредством нескольких механизмов (изменения секреции цитокинов и экспрессии рецепторов для них и другие).

Для функционирования системы цитокинов в норме характерны: индуцибельный характер образования и рецепции цитокинов, каскадный механизм действия, локальность функционирования, избыточность, взаимосвязь и взаимодействие компонентов. Каскадность действия цитокинов заключается в тесной взаимосвязи, индукции и взаиморегуляции всех звеньев одной цепи. Так, один или несколько цитокинов какого-либо клеточного источника индуцируют синтез цитокинов в других клеточных элементах. Возможны агонистические и антагонистические взаимодействия между цитокинами, которые могут реализоваться аутокринным, паракринным и реже эндокринными путями. В норме цитокины, образуемые при первичном иммунном ответе, практически не поступают в кровоток, не оказывают системных эффектов, то есть имеет место локальный характер их действия. Определение в периферической крови высоких уровней цитокинов всегда свидетельствует о нарушении принципа локальности функционирования цитокиновой системы, что может наблюдаться при интенсивных длительно текущих воспалительных, аутоиммунных процессах, сепсисе, онкологических заболеваниях, сопровождающихся генерализованной активацией клеток иммунной системы [15, 6, 13]. Избыточность системы цитокинов проявляется в том, что каждый тип клеток иммунной системы способен продуцировать несколько цитокинов и каждая разновидность цитокинов может секретироваться раз-

личными клетками. Другое проявление избыточности относится к функциональной сфере. Так, для всех цитокинов характерна полифункциональность (плейотропность) действия с сильным перекрытием эффектов. Генерализованный характер высвобождения цитокинов проявляется рядом системных эффектов.

В зависимости от воздействия на воспалительный процесс цитокины подразделяются на провоспалительные (ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8, фактор некроза опухоли – ФНО и др.) и противовоспалительные (ИЛ-4, ИЛ-10 и др.).

В литературе последних лет появились данные о взаимосвязи бактериальной инвазии и синтеза цитокинов клетками амниона, хориона, децидуальными и плодовыми тканями. Было показано, что размножение микроорганизмов в АЖ приводит к повышению уровня липополисахаридов, которые активируют синтез цитокинов (ИЛ 1,6,8,10, ФНО) клетками фетального трофобласта (Romero R. et al., 1997). Аккумуляция провоспалительных цитокинов в амниотической жидкости под действием инфекции приводит к нарастанию синтеза простагландинов амниотическими оболочками, что способствует преждевременному развитию сократительной маточной активности. Так, А. Tani et al. (1993) выявили высокую концентрацию ИЛ-1, ИЛ-6, ФНО в околоплодных водах, полученных путем трансабдоминального амниоцентеза у женщин с угрозой преждевременных родов, резистентных к токолитической терапии. Была установлена взаимосвязь между высоким содержанием ИЛ-6 в околоплодных водах, позитивными результатами исследования околоплодных вод на бактериальную инфекцию и частотой преждевременного начала родовой деятельности. *In vitro* ИЛ-1 и ИЛ-6 стимулируют продукцию простагландинов в культуре клеток трофобласта, децидуальной ткани и амниона. При внутриматочной инфекции возрастает синтез ИЛ-10, а генерализация инфекционного процесса сопровождается проявлением системных эффектов ФНО. Таким образом, в настоящее время накоплены достаточно обширные данные об изменениях и роли различных цитокинов в развитии воспалительного процесса, в том числе и в условиях реализации ВУИ.

В связи с прогрессом современного акушерства и перинатологии возникли новые возможности для решения проблем, связанных с ВУИ и антенатальной охраной плода. Еще в прошлом столетии было доказано, что в развитии воспалительной реакции в ответ на инфекцию важную роль играет сосудистый фактор. В последние годы появились данные о значимости активности факторов роста в процессе ангиогенеза. Установлено, что ангиогенез представляет собой образование новых капилляров из уже существующих сосудов в физиологических условиях. Он не характерен для неповрежденных тканей и активизируется при опухолевом росте тканей, при остром и хроническом воспалительных процессах. Регуляция неоваскуляризации представляет динамический процесс тесного взаимодействия ингибиторов и активаторов ангиогенеза. Речь идет о факторах роста (ФР) – биологически активных соединениях, стимулирующих или ингибирующих деление и дифференцировку различных клеток и являющихся основными переносчиками митогенного сигнала клетки. В настоящее время описано несколько десятков факторов роста, многие из которых оказывают влияние на функции репродуктивной системы женщины [16]. ФР играют

важную роль в эмбриогенезе, в частности, в процессах дифференцировки эмбриональных тканей. Велика роль ФР и в органогенезе. Наиболее изученным в настоящее время является сосудисто-эндотелиальный ФР (СЭФР), известный также как фактор сосудистой проницаемости или васкулопатин. Он представляет собой димерный полипептид. Во время беременности экспрессия СЭФР осуществляется следующими компонентами фетоплацентарного комплекса: железистым эпителием, фетальными и материнскими макрофагами, цитотрофобластом [17]. Концентрация СЭФР увеличивается со сроком гестации, положительно коррелирует с уровнем хорионического гонадотропина и эстриола. СЭФР может осуществлять регуляцию объема АЖ, влияя на процессы сосудистой проницаемости. Особое внимание в литературе уделяется фактору роста плаценты (ФРП). Это связано с тем, что в момент формирования плаценты, в период имплантации и раннего эмбриогенеза имеет место высокий уровень пролиферации и дифференцировки клеток. Различные ФР и их рецепторы включены в этот процесс и контролируют его на различных уровнях развития плаценты. Данный фактор роста представляет собой гомодимерный гликопротеин, существующий в двух изомерах: ФРП-1 и ФРП-2. Установлено, что ФРП в материнской крови возрастает в динамике нормальной беременности, его высокий уровень определяется в человеческой плаценте, особенно в ворсинках трофобласта и эндотелиальных клетках вен пуповины. В настоящее время доказаны ангиостимулирующий, пролиферативный и миграционно-стимулирующий эффекты ФРП. При изучении других ФР во время беременности была выявлена корреляция уровня ангиогенина в АЖ с высоким уровнем хорионического гонадотропина; снижение этого уровня происходит у пациенток с нарушением параметров кровотока в плацентарном бассейне, которое нередко происходит при ВУИ [18]. Проведение исследований по изучению изменения уровня ангиогенных факторов роста при ВУИ могут служить прогностическими маркерами развития данной патологии в течение гестационного периода.

Биохимическая объективизация интоксикации – важная задача практической медицины. В целом пул веществ (промежуточные и конечные продукты нормального обмена в аномально высоких концентрациях, продукты извращенного обмена и другие) в крови распределяется между плазмой и эритроцитами и характеризует понятие интоксикации с позиций биохимии, включая, помимо высокомолекулярных соединений, молекулы средней и низкой массы, с которыми в основном связывают понятие токсемии. Именно средние молекулы (СМ) являются субстратом, ответственным за возникновение многих патологических эффектов эндогенной интоксикации [19].

СМ представляют собой большую группу веществ, которая включает пептиды, гликопептиды, аминоксахара, полиамины, многоатомные спирты, фрагменты бета-цепи фибриногена и бета-макроглобулина и другие. Существенной особенностью средних молекул является их высокая биологическая активность. Они обладают нейротоксичной активностью, угнетают синтез белка, способствуют гемолизу эритроцитов, ингибируют эритропоэз и активность ряда ферментов, вызывают состояние вторичной иммуносупрессии. Токсический эффект СМ чаще определяется их суммарной активностью, отражающей действие всех входящих в них соеди-

нений. Степень активности инфекционного поражения коррелирует с интенсивностью процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ). Интенсивность последних прямо пропорциональна росту уровня активных продуктов, взаимодействующих с теобарбитуровой кислотой. Поэтому имеются перспективы исследования ПОЛ для оценки степени тяжести воспалительных изменений в тканях плаценты и плода.

При прогрессировании патологического процесса происходит постепенная гибель клеток. Этот процесс отражается в динамике активации гидролаз-рибонуклеазы и дезоксирибонуклеазы, что ведет к высвобождению нуклеиновых кислот, которые подвергаются деполимеризации. В норме кровь содержит определенный уровень кислотоустойчивых (кислотоустойчивых) компонентов нуклеиновых кислот. При патологических состояниях нуклеотидный состав крови меняется, значительно возрастает содержание «обломков» нуклеиновых кислот. Учитывая, что кислотоустойчивые компоненты нуклеиновых кислот способны поглощать свет в ультрафиолетовой области спектра, для определения степени тяжести патологического процесса применяется метод спектрофотометрического выявления их суммарной фракции (так называемый «метод выявления некротатканей») [20].

К скрининговым тестам у новорожденных группы высокого риска развития ВУИ можно отнести микроскопическое исследование мазков околоплодных вод и плаценты, а также бактериологическое исследование пуповинной крови и содержимого желудка новорожденного. В отдельных случаях рекомендуется исследование культуры крови новорожденного, причем наиболее целесообразен забор капиллярной, а не пуповинной крови. Кроме того, проводится клинический и биохимический анализ крови. Особое внимание обращают на число тромбоцитов (признаком инфекции считается тромбоцитопения ниже $150 \times 10^9 / \text{л}$), а также на соотношение юных форм лейкоцитов и нейтрофилов, на активность щелочной фосфатазы [8].

Таким образом, в современной литературе описано множество методов диагностики и прогнозирования ВУИ. Прогресс современной медицины и рост числа ВУИ в последние годы делают актуальным использование современных и поиск новых высокоинформативных методов выявления данной патологии. Эти методы должны позволить своевременно проводить профилактику и лечение инфекционных осложнений у плода и новорожденного.

Библиографический список

1. Козлова В.И., Пухнер А.Ф. Вирусные, хламидийные и микоплазменные заболевания гениталий. – М. – 2003. – 439 с.
2. Кулаков В.И., Гуртовой Б.А., Орджоникидзе Н.В., Тютюник В.А. Цитомегаловирусная инфекция в акушерстве. – М.: ГОЭТАР-МЕД, 2001. – 32 с.
3. Шабалов Н.П., Цвелева Ю.В. «Основы перинатологии». – М. 2002. – 575 с.
4. Царегородцев А.Д., Рюмина И.И. Заболеваемость новорожденных внутриутробными инфекциями и задачи по ее снижению. // Рос. вестник перинатол. и педиатрии. – 2001. – т. 46 - С. 4-6.
5. Тареева Т.Г. Перинатальные аспекты смешанной урогенитальной инфекции: Автореф. дисс... докт. мед. наук. – М., 2000. – 46 с.
6. Сидорова И.С., Макаров И.О., Матвиенко И.А., Эдокова А.Д., Макарова И.И. состояние фетоплацентарной системы при высоком риске инфицирования плода // Рос. вестник перинатол. и педиатрии. – 2000. – т. 45, № 2 - С. 5-8.

7. Федорова М.В., Серов В.Н., Стрижаков А.Н. «Внутриутробные инфекции» // Вестник Российской ассоциации акушеров-гинекологов. — 1997, № 2. — С. 88-89.
8. Carrol S., Philpott-Hovard J., Nicolaidis K.H. Amniotic fluid gram stain and leucocyte count in the prediction of ultrauterine infection in Preterm prelabour amniorrhexis // Fetal. Diagn. Ther. — 1996. — Vol. 11, № 1. — P. 1-5.
9. Пустотина О.А. Клинические, морфологические и цитологические критерии диагностики внутриутробной инфекции и прогнозирования инфекционных осложнений у матери и новорожденного: Дисс. ...канд. мед. наук. - М., 1999. — 236 с.
10. Гусак Ю.К., Морозов В.Н., Рачков А.К., Чикин В.Г. Эндокринная функция плаценты — основа адаптивных перестроек при беременности // «Проблемы эндокринологии в акушерстве и гинекологии» (Материалы II Съезда росс. ассоциации врачей акушеров-гинекологов). Под ред. член-корр. РАМН В.Н. Серова. — М., Akademia. — 1997. — С. 144-146.
11. Тетрашвили Н.К. Диагностическая и прогностическая значимость определения цитокинов у больных с привычным невынашиванием беременности: Автореф. дисс. ...канд. мед. наук. — М., 2000. — 22 с.
12. Шичкин В.П. Патогенетическое значение цитокинов и перспективы цитокиновой/антицитокиновой терапии // Иммунология. — 1998, № 2. — С. 9-13.
13. Ярилин А.А. Система цитокинов и принципы ее функционирования в норме и патологии // Иммунология. — 1997, № 5. — С. 7-14.
14. Andrews W.W., Hauth J.C., Goldenberg R.L., Gomez R., Romero R., Cassel G.H. Amniotic fluid interleukin-6: correlation with

upper genital tract microbial colonization and gestational age in women delivered after spontaneous labor versus indicated delivery // Am. G. Obstet. Gynecol. — 1995. — Vol.173. - № 2. — P. 606-612.

15. Макаров А.И., Порядин Г.В., Салмаси Ж.М. Механизмы регуляции экспрессии поверхностных структур дифференцированного лимфоцита // Иммунология. — 1997. - № 3. — С. 4-8.

16. Чернуха Г.Е., Сметник В.П. Роль факторов роста в функции репродуктивной системы // Проблемы репродуктологии. — 1996, № 2. — С. 8-12.

17. Shore V.H., Wong T.H., Wong C.L. et al. Vascular endothelial growth factor, placenta growth and their receptors in isolated human trofoblast. Placenta. 1997. 18: 657-665.

18. Athanassiades A., Lala P.K. Role of placenta growth factor in human extravillous trofoblast proliferation, migration and invasiveness. Placenta. 1998. 19:7: 465-473.

19. Меликян А.Г. Клиническое значение продуктов деструкции тканей в оценке травматического воздействия различных видов оперативного лечения. М., 2002. — 138 с.

20. Коноводова Е.Н. Продукты деструкции тканей при послеродовом эндометрите: Дисс. ...канд. мед. наук. - М., 1996. — С. 32-36.

КРИВЧИК Галина Владимировна, ассистент кафедры акушерства и гинекологии Центра повышения квалификации и последипломной подготовки специалистов.

Дата поступления статьи в редакцию: 21.05.06 г.
© Кривчик Г.В.

УДК 616 — 099 — 08

**А. В. ПРОНОЗА
В. Т. ДОЛГИХ
С. С. СТЕПАНОВ
Г. В. СТЕПАНОВА
О. В. КОРЖУК
Т. Ю. САДОВНИКОВА
Н. Н. МИНАЕВА
О. П. МАРТЫНЕНКО**

Омская государственная
медицинская академия
МУЗ «Городская больница № 8»

НЕСПЕЦИФИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ ТОКСИКОЗА ПЕРВОГО ТРИМЕСТРА БЕРЕМЕННОСТИ

Применение неспецифической магниезиальной терапии при лечении токсикоза первого триместра беременности у 97 пациенток отделения реанимации и интенсивной терапии МУЗ «Городская больница № 8» г. Омска оказалось достаточно эффективным средством.

Международный классификатор болезней 10-го пересмотра (МКБ-10, ВОЗ, Женева, 1995), к сожалению, не учитывает токсикоз первого триместра беременности как самостоятельную нозологическую форму. В рубрике 021.1 указана «чрезмерная или тяжелая рвота беременных с нарушением обмена веществ», включающая истощение запаса углеводов,

дегидратацию, нарушение водно-солевого равновесия [1]. Рубрика 021.8 включает «другие формы рвоты, осложняющие беременность, обусловленные заболеваниями, классифицированными в других рубриках». Тем самым классификация игнорирует системные изменения в организме матери, связанные с беременностью, и их причинные факторы.