

СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ ИНТРААМНИАЛЬНОЙ ИНФЕКЦИИ

Г.А.Бегларян, Р.С.Варданян, В.Г.Фролов

*/Университетский центр планирования семьи и сексуального здоровья/
375025 Ереван, ул. Абовяна, 54*

Ключевые слова: гистологический хориоамнионит, преждевременные роды, интраамниальная инфекция, внутриутробное инфицирование

Медико-социальная значимость невынашивания беременности определяется высокой перинатальной смертностью недоношенных детей, а также значительным процентом инвалидизации и хронической патологии [16,33].

На сегодняшний день одной из основных причин невынашивания является инфекция. В данной проблеме выделяется ряд наиболее важных аспектов: роль хориоамнионита (ХА) в развитии сократительной функции матки и тактика ведения беременности и родов при данном осложнении. Так, частота интраамниальной инфекции при доношенной беременности колеблется от 0,5 до 10,5%, достигая при преждевременных родах, особенно при преждевременном излитии вод, 25%. Возможность инфицирования матери и плода во время беременности усиливает актуальность проблемы и диктует необходимость проведения интенсивных исследований [10].

Дэвис П.А. [8] приводит данные о 27 видах бактерий, 6 видах грибов, 4 видах простейших, являющихся возбудителями внутриутробных инфекций [8].

Инфицированность чаще всего возникает при преждевременном разрыве плодных оболочек или во время диагностических манипуляций — амниоскопии или амниоцентезе. Однако некоторые бактерии (стрептококк группы В и др.) иногда внедряются в целые плодные оболочки, чаще при наличии хронической инфекции гениталий или мочевыводящих путей. Можно предположить, что ХА ослабляет функциональную целостность плодных оболочек, способствуя их разрыву. Данные литературы свидетельствуют, что лечение очагов хронической инфекции во время беременности снижает частоту преждевременных родов и риск развития ХА во время родов [14].

В решении проблемы интраамниальной инфекции определяющее значение имеет прогнозирование и ранняя диагностика, что позволяет выбрать оптимальную тактику ведения беременности и родов [28].

В последние годы частота ХА возросла, составив от 0,78 до 9–11% в общей популяции, а в группах повышенного риска — 31%. Инфицированность околоплодных вод и плодных оболочек выявляется чаще, чем клинические проявления ХА, в связи с этим частота синдрома, по данным литературы, неоднозначна [1,27].

Необходимо отметить, что при наличии внутриутробной инфекции у плода клинические симптомы у беременной могут отсутствовать. Поэтому при поста-

новке диагноза необходимо принимать во внимание клинические проявления не только у матери, но и у плода, в частности наличие тахикардии, которую можно рассматривать как неспецифический ответ на изменение состояния матери, а также как характерную черту интраамниальной инфекции. Так, данные литературы [29] свидетельствуют, что инфицированные околоплодные воды, вызывая спазм сосудов пуповины и поверхности плаценты, способствуют снижению кровоснабжения плода, появлению тахикардии, а иногда и асфиксии [29].

Специфичность поражения плода, помимо характера возбудителя, зависит также от пути проникновения инфекции. В антенатальном периоде возможны гематогенный (трансплацентарный), восходящий, нисходящий трансдецидуальный, смешанный пути проникновения инфекции [17,19].

Инфицирование внезародышевых органов плода может происходить следующими механизмами. При гематогенном инфицировании зародыша респираторными инфекциями, и особенно вирусами, плацента относительно легко проходимая, и в ней не происходит значительных изменений. Однако гематогенное инфицирование плода и плодных оболочек возможно и после первичного поражения плаценты. Восходящий путь инфицирования, во многом обусловлен повысившейся ролью условно-патогенных микроорганизмов (УПМ), обитающих во влагалище здоровой беременной. При этом происходит инфицирование околоплодных вод бактериями и грибами, которые имеют способность размножаться в околоплодных водах. В последующем в результате заглатывания или аспирации околоплодных вод у плода может возникнуть пневмония или энтероколит, отличающиеся по локализации и характеру таких изменений при гематогенном инфицировании. Необходимо отметить, что к тем же последствиям может привести вторичное инфицирование околоплодных вод самим плодом с внутриутробной инфекцией [19].

Следует выделить интраамниальный путь инфицирования, связанный с внедрением в акушерскую практику инвазивных методов исследования (амниоцентез, фетоскопия, кордоцентез).

По литературным данным [5,7,42], большое значение в патогенезе невынашивания придается УПМ. Существенное значение в акушерстве имеет изменение этиологической структуры бактериальной инфекции: возросла роль УПМ, в том числе грамотрицательных бактерий и неспорообразующих анаэробов.

В современных условиях наибольшее значение в этиологии инфекционных процессов у беременных придается стрептококкам, стафилококкам, неспорообразующим анаэробам, грамотрицательным УПМ, хламидиям, микоплазмам, вирусам, дрожжеподобным грибам [6,9,14].

Тенденция к возрастанию частоты так называемых вторичных воспалительных процессов, возбудителями которых являются УПМ — бактерии, грибы, вирусы, отражается и на повышении роли этих возбудителей при внутриутробном инфицировании плода [5,12,15,32].

С возрастанием роли грамотрицательной условно-патогенной микрофлоры произошло изменение биологических свойств некоторых групп микроорганизмов, выражающееся в повышении их вирулентности и способности к стойкой как экзогенной, так и эндогенной колонизации [6,12].

Антимикробная активность околоплодных вод в отношении многих видов УПМ выражена слабо и может только задерживать (но не подавлять) их рост в течение 3–12 часов. В дальнейшем динамика размножения микроорганизмов в околоплодных водах не отличается от таковой в искусственных питательных

средах. Плодные оболочки, особенно при максимальном их растяжении в конце беременности, проницаемы для многих УПМ, поэтому заражение плода может происходить и при целом плодном пузыре. Воспалительные изменения в участке оболочек, прилежащем к цервикальному каналу, всегда обнаруживаются раньше, чем в ворсинках плаценты. Однако из-за низкой вирулентности большинства УПМ плодные оболочки остаются интактными. Возбудитель беспрепятственно проникает в околоплодные воды, где происходит его интенсивное размножение [11,23].

Важным аспектом проблемы остаются механизмы развития родовой деятельности при интраамниальной инфекции. Этот вопрос достаточно подробно освещен в литературе. Большое число исследований посвящено роли инфекции в развитии сократительной деятельности матки и преждевременном разрыве плодного пузыря при недоношенной беременности [4,10,34].

Помимо прерывания беременности, данные процессы имеют неблагоприятное влияние на плод, вызывая внутриутробное инфицирование, пороки развития плода, повышение перинатальной смертности, внутриутробную задержку роста плода и др. Интраамниальная инфекция неблагоприятно влияет на течение беременности и родов, вызывая, кроме вышеуказанных, такие осложнения, как аномалии сократительной деятельности матки, повышение риска преждевременной отслойки нормально расположенной плаценты. Данные процессы являются значительным фактором риска развития послеродовых гнойно-воспалительных осложнений [3,9,13,42].

На сегодняшний день большинство авторов указывают на ведущую роль в развитии преждевременных родов УПМ, которые имеют антигены, родственные с тканевыми антигенами организма хозяина. В частности, они вырабатывают фосфолипазы, аналогичные фосфолипазам амниоэпителиального эпителия, которые являются биохимическими триггерами родовой деятельности. Проникновение, накопление и размножение большого количества УПМ в околоплодных водах ведет к развитию синдрома инфекции околоплодных вод и накоплению микробных фосфолипаз, которые запускают синтез простагландинов $F_2\text{-}\alpha$ и E_2 из тканевых фосфолипидов амниоэпителиального эпителия, что приводит к развитию родовой деятельности при любом сроке [1,2,32,38].

Исследованиями последних лет установлено, что ряд микроорганизмов, в частности связанных с бактериальным вагинозом (*G.vaginalis*, анаэробы), способны продуцировать большое количество фосфолипазы A_2 . Сделано предположение, что наступление преждевременных родов — результат высвобождения тканевой арахидоновой кислоты под действием фосфолипазы A_2 микроорганизмов. Гарднереллы и бактероиды продуцируют также большое количество эндотоксина, который активизирует синтез простагландинов (Pg) [1,32].

Изучая концентрацию Pg, а также уровень 15-простагландиндегидрогеназы (PGDH), van-Meir C.A. и др. [38] пришли к выводу, что снижение активности данного фермента способствует повышению выброса Pg при преждевременных родах, особенно при сочетании с инфекцией. Активность PGDH в хорионе была значительно ниже при преждевременных родах по сравнению с родами в срок и далее снижалась при сочетании преждевременных родов с воспалением. Иммунореактивная PGDH и PGDH-мРНК локализовались преимущественно в хорионическом трофобласте при доношенной беременности и были снижены при преждевременных родах как с инфекцией, так и без нее, чего не выявлялось в плаценте. Снижение уровня PGDH при инфекции ассоциируется с ин-

филтрацией хориона полиморфноядерными лейкоцитами. Авторы предполагают, что снижение содержания PGDH в плодных оболочках ведет к преждевременным родам и способствует активизации синтеза и накопления Pg, что ведет к повышению сократительной активности матки [38].

Высказана гипотеза о том, что при преждевременных родах при инфицированных плодных оболочках может наблюдаться исчезновение клеток трофобласта с мембран в соответствии со снижением числа PGDH-иммунореактивных клеток. Ослабление активности PGDH способствует снижению активации первичных Pg, которые затем становятся способными перейти в неметаболизированном состоянии в децидуальную оболочку и миометрий и тем самым явиться стимулом к досрочному прерыванию беременности [39].

Поскольку данные процессы протекают бессимптомно, при диагностике интраамниальной инфекции следует использовать прежде всего параклинические методы исследования: выявление маркеров воспалительного процесса в биологических средах, культивирование и идентификацию микроорганизмов, изучение иммунного статуса, исследование биофизического профиля плода [5,18,33,40,41].

Снижение клеточного и гуморального иммунитета, связанное с вынашиванием плода, обуславливает повышенную чувствительность беременных и родильниц к бактериальной инфекции [6]. Так, изучая корреляционную связь между уровнем цитокинов в околоплодных водах и наличием гистологического ХА при преждевременных родах, Negishi H. и др. [31] пришли к выводу, что среди цитокинов IL-2, IL-4, IL-6, TNF- α , IFN- γ уровень IL-6 является наиболее чувствительным тестом для детекции интраамниальной инфекции при преждевременных родах с неповрежденными плодными оболочками [31,35]. Данный факт подтверждается также исследованиями Yoop B.H. и др. [43], установившими, что повышенный уровень IL-6 в амниотической жидкости оказался чувствительным в 79% и специфичным в 100% случаев тестом в диагностике гистологического ХА и соответственно в 69% и в 79% случаев – в прогнозировании значительной неонатальной заболеваемости, проявившейся сепсисом, РДС-синдромом, пневмонией и др.

При количественном анализе цитокинов – GM-CSF, G-CSF, IL-1, IL-6 и IL-8 в артериальной и венозной крови плода, околоплодных водах, ретроплацентарной и периферической материнской крови выявлено статистически достоверное повышение их уровня: GM-CSF, G-CSF, IL-1 во всех изучаемых средах плодово-материнского комплекса при синдроме амниотической инфекции, а IL-6 и IL-8 – только в амниотической жидкости и ретроплацентарной крови. В то же время преэклампсия в сочетании с внутриутробной гипотрофией плода характеризуется снижением уровня цитокинов в околоплодных водах и сопутствующим реактивным повышением некоторых цитокинов в материнском и плодовом организмах [35]. Однако определение цитокинов способствует точной диагностике инфекции. Так, Steinborn A. и др. [36] при изучении содержания цитокинов IL-1- β , IL-6 и TNF- α при срочных и преждевременных родах и отсутствии внутриматочной инфекции установили, что количество цитокинов, продуцируемых плацентарными клетками женщин с преждевременными родами и наличием клинических проявлений внутриматочной инфекции идентично их количеству у женщин с доношенной беременностью [36].

Характер воспалительных изменений, возникающих в последе, зависит от пути инфицирования и вида возбудителя. При восходящем пути, при котором

чаще встречается условно-патогенная бактериальная микрофлора (эшерихии, стафилококки и др.), обычно возникает ХА. При этом микроскопически выявляется отчетливая инфильтрация плодных оболочек зернистыми лейкоцитами, которая имеет преимущественно очаговый характер, однако при наиболее тяжелых формах становится диффузной. Макроскопически отмечается мутная желтовато-серая окраска на поверхности и разрезе плодных оболочек. Процесс нередко переходит на пуповину, что изредка сопровождается распространением флоры гематогенным путем по организму зародыша. Кроме того, наблюдается инфицирование околоплодных вод, приводящее к развитию аспирационной пневмонии и энтероколиту [19,21]. Патоморфологическая картина ХА в исследованиях Ю.В.Цвелева [18] характеризуется преимущественно диффузной инфильтрацией полиморфноядерными лейкоцитами ткани плаценты и плодных оболочек, а также участками некрозов и микроабсцессами. Наряду с этим в 36,6% случаев наблюдались инволютивно-дистрофические и дисциркуляторные нарушения. В случаях выделения микроорганизмов из амниотической жидкости морфологические признаки воспаления обнаружены у 66,1% обследованных, при этом гистобактериоскопически этиологический диагноз подтвержден у 59,3% женщин. Одновременное поражение плаценты и внеплацентарных оболочек отмечено у 23,7%, изолированное поражение внеплацентарных оболочек в 62,7% и воспалительные изменения только в плаценте в 18,6%. В то же время при патоморфологическом диагнозе ХА результаты бактериологических посевов отрицательны у 17,8% женщин.

При стрептококковой инфекции воспаление в последе носит распространенный характер с вовлечением децидуальной оболочки. Одновременное поражение плаценты и оболочек отмечается при микоплазменной инфекции. При хламидиозе в тканях последа не выявлено характерных изменений и хламидийных внутриклеточных включений. Имеющееся воспаление плаценты и оболочек, по-видимому, вызывается сопутствующей бактериальной микрофлорой [3,9].

Представленный материал свидетельствует, с одной стороны, о ведущей роли УПМ в персистенции воспалительного процесса, с другой, — о практическом значении гистологической верификации диагноза ХА при отрицательных бактериологических исследованиях околоплодных вод [18,21,25].

При отсутствии клинических проявлений синдрома амниотической инфекции диагноз определяется на основе патогистологического исследования плаценты и плодных оболочек. В последние годы выделяется понятие "гистологический хориоамнионит". Необходимо уточнение его содержания и значения в общей проблематике инфекции в акушерстве, связь с колонизацией микрофлорой [10,22,25]. Частота гистологически обнаруживаемого ХА составляет 12% при своевременных родах и 48,3% при преждевременных [24,26,37].

По данным Folgosa E. и др. [25] при микробиологическом анализе околоплодных вод и патогистологическом исследовании последа у женщин с антенатальной смертью плода гистологический ХА выявлен в 96% случаев, а в 28% ХА ассоциировался с *E.colli*.

Дискутабельным остается вопрос о влиянии мекония в околоплодных водах на состояние внутриутробного плода и плаценты. Патогистологическое исследование мертворожденных и живых новорожденных, проживших менее одного месяца, выявило наличие внутриматочного мекония по аспиратам мекония или меконияльным макрофагам в плаценте. Поражение плаценты, плодных оболочек и пуповины распределилось в следующем порядке: в 41% случаев диагно-

стировалось воспаление пупочного канатика, в 15% — фунизит, ассоциированный с ХА; воспаление мембран и хориона отмечалось в 33% случаев, из которых 46% рассматривались как ХА, а 54% — как вторичный ответ на действие мекония. Обобщая, можно сказать, что по результатам различных исследований воспалительные процессы, связанные с выбросом мекония, более выражены в плодных оболочках, нежели в пупочном канатике [23,30].

Следует выделить непостоянство и скудность клинических признаков ХА. Так, исследования Ю.В.Цвелева [18] свидетельствуют, что в 60% случаев лабораторно подтвержденный ХА оставался бессимптомным, и нередко (в 76% случаев) первым признаком заболевания являлась угроза прерывания беременности [18].

В акушерском анамнезе у женщин с бактериальным ХА часто отмечается невынашивание. У этих обследованных в 76,5% случаев встречаются хронические воспалительные заболевания урогенитального тракта (цервицит, кольпит, хронический аднексит, пиелонефрит), в 16,9% — беременность сопровождается истмико-цервикальной недостаточностью. Из представленных данных следует, что генитальные инфекционно-воспалительные заболевания беременной предрасполагают к бактериальному ХА [18,42].

Вызванное инфицированием околоплодных вод воспаление приводит к развитию преждевременных родов с дородовым разрывом плодных оболочек. При последующем патогистологическом исследовании плаценты диагностируется гистологический ХА, который более вероятен при условии положительного роста культур околоплодных вод и/или крови плода, но не исключается в тех случаях гистологической очевидности воспаления, когда интервал до родов был очень коротким независимо от роста культур [25, 34].

Таким образом, данные литературы свидетельствуют, что своевременное прогнозирование и диагностика интраамниальной инфекции остаются весьма сложным и дискуссионным вопросом. Несмотря на большое число научных разработок, в практическом здравоохранении, как правило, нет доступных тестов для доклинической диагностики и прогнозирования ХА и амнионита, протекающих в большинстве случаев бессимптомно, что требует проведения дальнейших исследований в целях снижения материнской и перинатальной смертности [10,13].

Поступила 23.06.99

ЛИТЕРАТУРА

1. Анкирская А.С. Акуш. и гинекол., 1995, 6, с. 13.
2. Акопян Т.Э. Акуш. и гинекол., 1996, 6, с. 3.
3. Башмакова М.А., Кошелева Н.Г., Калашишникова Е.П. Акуш. и гинекол., 1995, 1, с. 15.
4. Голубев В.А., Пизанова Н.Л. Акуш. и гинекол., 1996, 4, с. 37.
5. Гуртовой Б.Л., Анкирская А.С., Ванько Л.В. и др. Акуш. и гинекол., 1994, 4, с. 20.
6. Гуртовой Б.Л., Кулаков В.И., Воропаева С.Д. Применение антибиотиков в акушерстве и гинекологии. М., 1996.
7. Дурова А.А., Симакова М.Г., Смирнова В.С. Акуш. и гинекол., 1995, 6, с. 9.
8. Дэвис П.А., Готтефорс Л.А. В кн.: Бактериальные инфекции плода и новорожденного. М., 1987, с. 15.
9. Кошелева Н.Г., Зацюрская С.Л. Акуш. и гинекол., 1994, 6, с. 31.
10. Кулаков В.И., Голубев В.А. Акуш. и гинекол., 1995, 2, с. 3.
11. Пестрикова Т.Ю. Ведение беременности и родов высокого риска. М., 1994.

12. Русанова Н.Н. Внутриутробное бактериальное инфицирование недоношенных детей. Дис. докт. М., 1988.
13. Рыбалка А.Н., Вдовиченко Ю.П., Лапко Г.К. и др. Акуш. и гинекол., 1993, 3, с. 9.
14. Серов В.Н. Руководство по практическому акушерству. М., 1997.
15. Симакова М.Г., Смирнова В.С., Дурова А.А. и др. Акуш. и гинекол., 1995, 4, с. 7.
16. Фролова О.Г., Токова З.З., Волгина В.Ф. и др. Акуш. и гинекол., 1996, 4, с. 7.
17. Ханамова Т.А. Здравоохранение Туркменистана, 1984, 8, с. 39.
18. Цвелев Ю.В., Берлев И.В., Кочеровец В.И. Акуш. и гинекол., 1994, 6, с. 24.
19. Цинзерлинг А.В., Вуду Г.А. Внутриутробный микоплазмоз. Кишинев, 1986.
20. Agapitos E. Paizi-Biza P., Goutas N., Kavantzias N. et al. Arch. Anat. Cytol. Pathol., 1995, 43, 5-6, p. 338.
21. Agapitos E. Papadopoulou C., Kavantzias N. et al. Arch. Anat. Cytol. Pathol., 1996, 44, 1, p. 5.
22. Altschuler G. Pediatr. Pathol. Lab. Med., 1996, 16, 2, p. 207.
23. Burgess A.M., Hutchins G.M. Pathol. Research Pract., 1996, 192, 11, p. 1121.
24. Chellam V.G., Rushton D.I. Brit. J. Obstet. Gynaec., 1985, 92, 8, p. 808.
25. Folgosa E., Gonzalez C., Osman N.B. et al. APMIS., 1997, 105, 4, p. 329.
26. Garite T.J., Freeman R.K. Obstet. and Gynaecol., 1982, 59, 5, p. 539.
27. Gibbs R.S., Duff P. Progress in pathogenesis and management of clinical intraamniotic infection. Amer. J. Obstet. Gynaecol., 1991, 164, 5, p. 1317.
28. Hardt N.S., Kostenbauder M., Ogburn M. Obstet. and Gynaecol., 1985, 65, 1, p. 5.
29. Hyde S., Smotherman J. Obstet. and Gynaecol., 1989, 73, 6, p. 966.
30. Mazor M., Furman B., Wiznitzer A. et al. Obstet. and Gynaecol., 1995, 86, 5, p. 830.
31. Negishi H., Yamada H., Mikuni M. et al. J. Perinatal Medicine., 1996, 24, 6, p. 633.
32. Platz-Christensen J.J., Brandberg A., Wiqvist N. Prostaglandins., 1992, 43, 2, p. 133.
33. Romero R., Emamian M., Quintero R. et al. Am. J. Obstet. Gynaecol., 1988, 159, 1, p. 114.
34. Sebire N.J. Carroll S.G., Newbold M., Nicolaides K.H. J. Matern. Fetal Med., 1996, 5, p. 227.
35. Stallmach T., Hebisch G., Joller H., Kolditz P., Engelmann M. Reprod. Fertil. Dev., 1995, 7, 6, p. 1573.
36. Steinborn A., Gunes H., Roddiger S. Obstet. and Gynaecol., 1996, 88, 4, 534.
37. Svensson L., Ingemarsson I., Mardh P.A. Obstet. and Gynaecol., 1986, 67, 3, p. 403.
38. Van-Meir C.A., Sangha R.K., Walton J.C. et al. Placenta., 1996, 17, 5-6, p. 291.
39. Van-Meir C.A., Matthews S.G., Keirse M.J. et al. J. Clin. Endocrinol. Metab., 1997, 82, 3, p. 969.
40. Waldenfels H.A., Müller-Hölve W., Steidinger J. Arch. Gynaec., 1985, 238, 1-4, p. 236.
41. Winkler M., Ruckhöberle K.E., Baumann L. Zentralbl. Gynakol., 1987, 109, 13, p. 854.
42. Winkler M., Biesterfeld S., Marquet K.L., Heindrichs U., Rath W. Zentralbl. Gynakol., 1997, 119, 2, p. 54.
43. Yoon B.H., Romero R., Kim C.J. et al. Am. J. Obstet. Gynaecol., 1995, 172, 3, p. 960.