

ПРОЯВЛЕНИЯ СИНДРОМА СИСТЕМНОГО ВОСПАЛИТЕЛЬНОГО ОТВЕТА В ПАТОГЕНЕЗЕ ПРЕЖДЕВРЕМЕННЫХ РОДОВ

Дятлова Л.И.¹, Глухова Т.Н.², Понукалина Е.В.², Михайлова Ю.В.², Городецкая Л.В.², Закурнаева А.Д.²

¹ЧУОО ВО «Медицинский университет «РЕАВИЗ», Саратов;

²ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского» МЗ РФ, Саратов, e-mail: gluchova05@mail.ru

Преждевременными родами обусловлена значительная доля перинатальных потерь, антенатальной смерти плода, перинатальной заболеваемости и смертности. У недоношенных детей зачастую отмечается ряд заболеваний, таких как респираторный дистресс-синдром, церебральная ишемия, тяжелые неврологические нарушения, некротизирующий энтероколит, сепсис, врожденная инфекция и гипоксическое поражение головного мозга в виде перивентрикулярной лейкомаляции головного мозга и внутрижелудочковых кровоизлияний. У родившихся недоношенными детей нередко отмечаются неблагоприятные последствия в отдаленный период наблюдения: задержка нервно-психического развития, детский церебральный паралич, трудности при обучении, предрасположенность к метаболическим нарушениям, сахарному диабету, ожирению. Цель настоящего исследования - на основании анализа отечественной и зарубежной литературы определить значимость развития синдрома системного воспалительного ответа в возникновении досрочного прерывания беременности. Ведущей причиной невынашивания и недонашивания беременности в настоящее время признается восходящее инфицирование фетоплацентарного комплекса. При наличии инфицирования урогенитальной сферы беременной практически в 10 раз чаще беременность завершается самопроизвольным абортom, в 5-6 раз - преждевременными родами. Инфицирование плодово-плацентарного комплекса может быть обусловлено не только наличием инфекционных агентов в урогенитальном тракте, но и гематогенным распространением патогенов, в частности при периодонтите, бессимптомной бактериурии, обострении хронического тонзиллита, гайморита, пиелонефрита.

Ключевые слова: синдром системного воспалительного ответа, условно-патогенная микрофлора, урогенитальный тракт, цитокиновый каскад, преждевременные роды.

MANIFESTATIONS OF THE SYSTEMIC INFLAMMATORY RESPONSE SYNDROME IN THE PATHOGENESIS OF PRETERM LABOR

Dyatlova L.I.¹, Glukhova T.N.², Ponukalina E.V.², Mikhailova Yu.V.², Gorodetskaya L.V.², Zakurnaeva A.D.²

¹PIOO VO "Medical University" REAVIZ", Saratov;

²Saratov State Medical University V.I. Razumovsky, Saratov, e-mail: gluchova05@mail.ru

Preterm birth is responsible for a significant proportion of perinatal losses, antenatal fetal death, perinatal morbidity and mortality. Premature infants often present with a number of diseases, such as respiratory distress syndrome, cerebral ischemia, severe neurological disorders, necrotizing enterocolitis, sepsis, congenital infection, and hypoxic brain damage in the form of periventricular leukomalacia of the brain and intraventricular hemorrhages. In prematurely born children, adverse consequences are often noted in the long-term follow-up period - neuropsychiatric retardation, cerebral palsy, learning difficulties, predisposition to metabolic disorders, diabetes mellitus, and obesity. The purpose of this study is to determine the significance of the development of systemic inflammatory response syndrome in the occurrence of early termination of pregnancy based on the analysis of domestic and foreign literature. The leading cause of miscarriage and prematurity is currently recognized as ascending infection of the fetoplacental complex. In the presence of infection of the urogenital area of a pregnant woman, the pregnancy ends in spontaneous abortion almost 10 times more often, and 5-6 times more often in premature birth. Infection of the fetal-placental complex can be caused not only by the presence of infectious agents in the urogenital tract, but also by the hematogenous spread of pathogens, in particular, with periodontitis, asymptomatic bacteriuria, exacerbation of chronic tonsillitis, sinusitis, pyelonephritis

Keywords: systemic inflammatory response syndrome, opportunistic microflora, urogenital tract, cytokine cascade, premature childbirth.

Самопроизвольное прерывание беременности (аборт) в сроки до 22 недель гестации и

преждевременные роды (завершение гестации в сроки 22-36 недель 6 дней) относят к «большим акушерским синдромам». С данной патологией связана значительная доля антенатальной смерти плода, перинатальных потерь, перинатальной заболеваемости и смертности.

У недоношенных детей зачастую отмечается ряд заболеваний, таких как респираторный дистресс-синдром, церебральная ишемия, врожденная инфекция и гипоксическое поражение головного мозга в виде перивентрикулярной лейкомаляции головного мозга и внутрижелудочковых кровоизлияний, тяжелые неврологические нарушения, некротизирующий энтероколит, сепсис [1].

У родившихся недоношенными детей нередко отмечаются неблагоприятные последствия в отдаленный период наблюдения: задержка нервно-психического развития, детский церебральный паралич, трудности при обучении, предрасположенность к метаболическим нарушениям, сахарному диабету, ожирению.

Частота преждевременных родов как в нашей стране, так и в мире в целом остается стабильно высокой, причем отсутствует тенденция к ее снижению. Это связано с полиэтиологичностью данной патологии, трудностями выявления и устранения причин данного осложнения.

Цель исследования: на основании анализа литературы определить значимость возникновения синдрома системного воспалительного ответа в досрочном прерывании беременности.

Наиболее неблагоприятным является прогноз в отношении жизни и здоровья новорожденных при очень ранних преждевременных родах (с 22 недель до 27 недель 6 дней включительно).

Установлено, что ведущей причиной прерывания беременности в указанные сроки является воспалительный процесс, локализованный в хориальной и децидуальной оболочках [2].

Гистологическое исследование плацент и плодных оболочек после преждевременных родов позволило установить диагноз плацентита в одной трети случаев; еще выше (39%) частота плацентита при родоразрешении, сопровождавшемся длительным безводным промежутком, несмотря на проведение в этих случаях антибактериальной терапии.

Если беременность завершилась родами в срок (38-41 неделя гестации), плацентит был установлен менее чем у 8% пациенток [2].

Результаты исследований, представленные ниже, подтверждают значимость микробного воспаления в инициации сократительной деятельности матки при недоношенной беременности.

Ведущей причиной невынашивания и недонашивания беременности в настоящее время признается восходящее инфицирование фетоплацентарного комплекса. При наличии инфицирования урогенитальной сферы беременной практически в 10 раз чаще беременность завершается самопроизвольным абортom, в 5-6 раз – преждевременными родами [2]. Внутриутробное инфицирование плода ведет к развитию врожденной пневмонии, энтероколита, плацентарной недостаточности, задержке роста и антенатальной смерти плода.

Несомненная роль в инициации сократительной деятельности матки должна быть отведена продуктам жизнедеятельности персистирующей в эндометрии и амниотической полости микрофлоры, в частности эндо- и экзотоксинам, ферментам патогенности возбудителей.

Значительная роль в распространении инфекции восходящим путем принадлежит анаэробной микрофлоре (бактероиды, клостридии, эубактерии и фузобактерии, пептококки, пептострептококки). Имеются отдельные публикации о значимости кандидамикоза генитальной сферы в развитии преждевременных родов.

Значимость наличия в вагинальном тракте беременной указанных микроорганизмов подтверждается выявлением указанной микрофлоры на плаценте и оболочках при преждевременных родах.

Описан также гематогенный путь инфицирования генитального тракта, а также нисходящий путь при наличии хронического сальпингоофорита, активация имевшейся внутриматочной инфекции у пациенток с хроническим эндометритом [2].

Использование метода ПЦР-диагностики позволило установить наличие ассоциаций аэробных и анаэробных микроорганизмов в матке, плаценте, амниотической жидкости.

Так, наиболее часто к восходящему инфицированию оболочек плода приводят *E. coli*, *S. agalactiae*, *St. aureus*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Klebsiellas spp.*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Mycoplasma genitalium*, *Ureaplasma urealiticum*, *Chlamydia trachomatis*, *Corynebacterium* [2; 3].

Весомый вклад в возникновение преждевременных родов, развитие неонатального сепсиса вносит наличие в цервикo-вагинальном отделяемом бета-гемолитического стрептококка (*S. agalactiae*). Данный патоген может вызывать самопроизвольный аборт, воспаление плодных оболочек, преждевременные роды, пневмонию, менингит, сепсис у новорожденного [4].

Особенностью бета-гемолитического стрептококка является бессимптомное носительство. Частота колонизации влагалища и кишечника бета-гемолитическим стрептококком у беременных колеблется в широких пределах - от 2-3% до 40%.

Серьезной проблемой является урогенитальный хламидиоз, выявляемый у 5-13% беременных, поскольку при наличии хламидийной инфекции существенно возрастает частота

преждевременного разрыва плодных оболочек и преждевременных родов (10-15%); самопроизвольный аборт, неразвивающаяся беременность отмечаются в 10% наблюдений, нередко отмечается формирование задержки внутриутробного развития плода. При инфицировании матери гонококками риск преждевременных родов возрастает в 5-6 раз [2].

Установлена четкая взаимосвязь между выявлением патогенной и условно-патогенной микрофлоры в цервико-вагинальном отделяемом у беременной и частотой хориоамнионита, подтвержденного данными патоморфологического исследования [3].

Следует отметить, что у значительной доли пациенток женщин при преждевременных родах отсутствует инфицирование урогенитального тракта; экстрагенитальные очаги инфекции, выявленные у данного контингента пациенток, могут обнаруживаться, в частности, в тканях периодонта.

При периодонтите у беременной женщине благодаря обильной васкуляризации тканей периодонта и гематогенному распространению инфекции возможно развитие воспалительного процесса в плодных оболочках, плаценте, амниотической жидкости, что приводит к досрочному завершению гестации. При наличии периодонтита вероятность преждевременных родов выше в 8–11 раз [5].

Преобладающей микрофлорой, выявляемой при периодонтите, является грамотрицательная анаэробная микрофлора [5].

Проникновение в системный кровоток патогенной и условно-патогенной микрофлоры из тканей периодонта беременной при наличии в нем хронического воспалительного процесса сопровождается развитием системной воспалительной реакции. Как известно, беременность сопровождается иммуносупрессивным состоянием, что обуславливает большую выраженность воспалительной реакции [1].

Следует заключить, что этиологическим фактором досрочного завершения беременности могут быть разнообразные инфекционные агенты, в том числе *E. coli*, *S. agalactiae*, *St. aureus*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Klebsiellas spp.*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Mycoplasma genitalium*, *Ureaplasma urealiticum*, *Chlamydia trachomatis*, *Corynebacterium*.

Инфицирование плодово-плацентарного комплекса может быть обусловлено гематогенным распространением патогенов, в частности при периодонтите, бессимптомной бактериурии, обострении хронического тонзиллита, гайморита, пиелонефрита. Бессимптомная бактериурия повышает частоту преждевременных родов в 2,08 раза [2].

Экзо- и эндотоксины, ферменты патогенности, вырабатываемые бактериями, приводят к продукции медиаторов воспаления (интерлейкин-1, интерлейкин-6, интерлейкин-8, интерлейкин-12, фактор некроза опухоли, простагландины), которые вызывают локальный воспалительный процесс в области нижнего сегмента матки, внутреннего маточного зева,

способствуя тем самым деградации соединительнотканного матрикса амниона и хориона в этой области, родовому излитию околоплодных вод [6].

Фосфолипаза А₂ бактерий, воздействуя на арахидоновую кислоту, обеспечивает синтез простагландинов - индукторов созревания шейки матки.

В то же время простагландины индуцируют сократительную деятельность матки, развитие гипертонуса миометрия и увеличения внутриматочного давления, начало преждевременных родов.

При гематогенном распространении инфекции, в частности при периодонтите, обострении хронического тонзиллита, гайморита, пиелонефрита, отмечается повышение концентрации провоспалительных цитокинов - TNF-а, IL-1, IL-6, IL-8, IL-12 в крови больной и околоплодных водах, что указывает на развитие синдрома системного воспалительного ответа [6].

Важнейшая роль в развитии инфекции фетоплацентарного комплекса принадлежит наличию у беременной бактериального вагиноза, при хориоамнионите бактериальный вагиноз обнаружен в 58,3% наблюдений. Установлена значимость анаэробных бактерий, в частности *Fusobacterium*, преобладающих в составе влагалищного биотопа при бактериальном вагинозе, в этиологии внутриамниотического инфицирования.

При наличии у беременной бактериального вагиноза вероятность преждевременного разрыва околоплодных мембран возрастает в 3-5,5 раз [2].

Характерной особенностью микроорганизмов, формирующих биотоп влагалища при бактериальном вагинозе, является продукция ими протеаз. Благодаря воздействию протеаз происходит деструкция коллагена, определяющего прочность плодных оболочек.

В то же время при бактериальном вагинозе цитотоксические субстанции анаэробных бактерий вызывают некроз участков плодных оболочек в области нижнего сегмента матки.

Определенная роль в развитии инфицирования околоплодной жидкости и плодных оболочек отводится вирусам. Отмечена тесная взаимосвязь между наличием вируса папилломы человека и преждевременных родов; инфицирование вирусом папилломы человека сопряжено с задержкой внутриутробного роста плода, высокой перинатальной смертностью [2].

Велико значение в этиологии преждевременных родов хориоамнионита, под которым понимают наличие бактериальной инфекции плодных оболочек и околоплодных вод. Достаточно часто начало преждевременных родов инициировано преждевременным разрывом плодных оболочек (ПРПО), среди причин преждевременных родов частота данной патологии достигает 60%.

Основной причиной данной патологии является инфицирование урогенитальной сферы беременной и восходящее инфицирование фетоплацентарного комплекса. Уже в первые сутки

после преждевременного разрыва плодных оболочек инфицирование амниотической жидкости достигает 58,5% [3].

Изучение микрофлоры цервико-вагинального отделяемого позволило установить, что у пациенток с угрожающими преждевременными родами *Ureaplasma urealyticum* были выявлены в 68% случаев, *Mycoplasma hominis* - в 28% наблюдений; в то же время при неосложненном течении беременности указанные возбудители обнаружены соответственно в 17% и 15% наблюдений [2].

При преждевременном разрыве околоплодных мембран патогенная микрофлора выявляется в околоплодных водах в 50% наблюдений, при этом были обнаружены такие микроорганизмы, как *Coprobacillus* spp., *Bacteroides* spp., *Clostridiaceae* (типичный представитель микрофлоры желудочно-кишечного тракта), *Rothia dentocariosa* (типичный представитель микрофлоры полости рта), *Mycobacterium* spp. (типичный представитель микрофлоры мочевыделительного тракта) [2].

Как правило, штаммы микроорганизмов, выделенные в родовых путях беременных с преждевременным разрывом околоплодных мембран и у новорожденных детей, являются идентичными, что, несомненно, подтверждает восходящий путь передачи инфекции.

Частота развития внутриамниотической инфекции во многом зависит от срока беременности, при котором происходит преждевременный разрыв околоплодных мембран. При преждевременном излитии вод при сроке гестации менее 28 недель хориоамнионит диагностирован в 40% случаев, при сроке беременности более 37 недель – в 5% наблюдений [1].

Важнейшая роль в патогенезе восходящего инфицирования и развитии внутриамниотического воспалительного процесса принадлежит шейке матки в связи с ее расположением на границе наружных и внутренних половых органов. При анатомической несостоятельности шейки матки, ее деформации вследствие разрывов при предыдущих родах, при хроническом эндоцервиците нарушается барьерная функция шейки матки, находящейся в ее просвете кристаллеровской пробки, что способствует восходящему инфицированию. В то же время нередко истмико-цервикальная недостаточность формируется у первобеременных женщин, не имеющих в анамнезе родов и внутриматочных вмешательств. Общеизвестно, что в этих случаях имеющийся во влагалище и цервикальном канале локальный инфекционный процесс инициирует структурную перестройку шейки матки, ее укорочение, размягчение, расширение цервикального канала, то есть формирование истмико-цервикальной недостаточности уже при первой беременности, что приводит к родовому излитию вод и преждевременным родам в конце 2-го - начале 3-го триместра беременности.

Частота выявления плацентита при истмико-цервикальной недостаточности достигает

60% [3].

Функциональная полноценность амниона и хориона зависит от коллагенового состава соединительнотканного матрикса. Деградация коллагена и деструкция плодных оболочек происходит благодаря действию матриксных металлопротеиназ. Fortunato S.J., Menon R., Ahmed N.U. в своем исследовании показали способность фактора некроза опухоли TNF α активировать матриксную металлопротеиназу-9, а также матриксную металлопротеиназу-1 в амнионе и хорионе [7].

Заключение. При восходящем инфицировании наблюдаются воспалительно-деструктивные изменения фетоплацентарного комплекса. В то же время усиление синтеза цитокинов в условиях воспалительного процесса является важнейшим патогенетическим звеном формирования реакций адаптации или повреждения в системе «мать – плацента - плод», свойственных синдрому системного воспалительного ответа.

Список литературы

1. Радзинский В.Е., Галина Т.В., Кирбасова Н.П. Преждевременные роды: есть ли перспективы? // Акушерство и гинекология. 2015. № 2. С. 99–103.
2. Долгушина В.Ф., Курносенко И.В., Мезенцева Е.А., Феклюнина Е.С. Прогноз преждевременных родов у беременных женщин с внутриматочной инфекцией//Современные проблемы науки и образования.2017. №2.С. 66.
3. Бошкова М.Э., Постникова В.В., Кудряшова О.А. Хориоамнионит // Интернаука. 2019. №2. С.10-11.
4. Dechen T., Sumit K., Ranabir P. Correlates of vaginal colonization with Group B Streptococci among pregnant women // Journal of Global Infectious Diseases. 2020. Vol. 2, № 3. P. 236–241.
5. Ахильгова З.С. Заболевания пародонта и преждевременные роды (обзор литературы) // Вестник новых медицинских технологий. 2018. С. 159-166. DOI: 10.24411/2075-4094-2018-15982
6. Дятлова Л.И., Михайлов А.В., Чеснокова Н.П., Понукалина Е.В., Глухова Т.Н. Особенности продукции провоспалительных цитокинов при беременности, осложненной преждевременным излитием околоплодных вод // V съезд акуш.-гин. России: материалы форума. М., 2013. С. 62–63.
7. Дятлова Л.И., Михайлов А.В., Чеснокова Н.П., Понукалина Е.В., Глухова Т.Н. Патогенетическая значимость нарушений метаболического и цитокинового гомеостаза в развитии несостоятельности околоплодных оболочек // Цитокины и воспаление. 2014. Т. 13, № 1. С. 16–22.

8. Fortunato S.J., Menon R., Ahmed N.U. Amniotic fluid concentrations, of collagenase-1 and-collagenase-3 are increased in polyhydramnios // J. Perinat. Med. 2014. Vol. 32, № 2. P. 122–125.