

Современные взгляды на этиологию, диагностику и лечение хориоамнионита во II триместре беременности

А.Л. Семенова*, Е.Н. Зарубина*, С.В. Павлович**

*ФГУ «Центральная клиническая больница с поликлиникой» УД Президента РФ,

**ФГУ НЦАГиП им. В.И. Кулакова Росмедтехнологий, Москва

Проблема охраны репродуктивного здоровья населения России в настоящее время приобрела особую социальную значимость. К факторам, снижающим репродуктивный потенциал населения, относятся потери вследствие невынашивания беременности. Каждая пятая беременность заканчивается самопроизвольным выкидышем или преждевременными родами [9]. Среди причин невынашивания беременности значительное место принадлежит внутриутробным инфекциям (ВУИ), представляющим серьезную опасность не только для нормального развития беременности и состояния новорожденных, но и для репродуктивного здоровья женщин, создавая трудности в дальнейшей реализации их детородной функции.

Частота ВУИ колеблется от 5,3 до 27,4%. По данным ряда авторов, признаки ВУИ имеют место у 27,4—36,6% детей, рожденных живыми, а в структуре смертности новорожденных инфекционная патология составляет от 11 до 45% потерь [6; 9].

Наиболее частым исходом внутриутробного инфицирования является развитие хориоамнионита ко II триместру беременности, частота которого колеблется от 0,9 до 10,5% среди всех беременностей. Показано, что хориоамнионит в 56,7% случаев от всего числа является причиной самопроизвольных выкидышей во II триместре [15].

Возбудителями хориоамнионита могут быть как патогенные, так и условно-патогенные микроорганизмы. Среди патогенной флоры наиболее часто встречаются гонококки, хламидии, трихомонады. Значительная этиологическая роль отводится вагинальному кандидозу и бактериальному вагинозу с преобладанием облигатно анаэробных бактерий семейства бактероидов в ассоциации с *Gardnerella vaginalis*, а также генитальным уреоплазматом и некоторым вирусам (цитомегаловирус, вирус простого герпеса) [26].

Спектр основных возбудителей ВУИ, относящихся к условно-патогенной микрофлоре, с течением времени изменяется. Если в 80-е годы прошлого столетия преобладающими возбудителями были клебсиеллы и эшерихии, то позднее, из-за широкого применения антибиотиков, появилась тенденция к повышению этиологической роли генитальных микоплазм, энтерококков и стрептококков группы В [16].

По мнению большинства исследователей, в настоящее время в развитии воспалительного процесса фетоплацентарной системы играет роль не моноинфекция, а сочетанная урогенитальная инфекция в виде бактериальных, бактериально-грибковых или бактериально-вирусных ассоциаций [14; 19].

Следует отметить отсутствие прямой корреляции между тяжестью инфекционного процесса у матери и исходом беременности на фоне хориоамнионита во II триместре [8]. Так, например, легкая, мало- или даже бессимптомная ин-

фекция, вызванная различными инфекционными агентами, способна спровоцировать самопроизвольный выкидыш [17]. К подобному исходу нередко приводит невысокий уровень обсемененности условно-патогенной микрофлорой при изменениях показателей иммунного гомеостаза [28]. С другой стороны, массивная инфицированность беременных различными вирусами и/или микробами может не нарушать нормального течения гестационного процесса и развития плода. Это происходит, когда процесс инфицирования не сопровождается выраженными изменениями гуморального иммунитета с нарушением продукции эмбриотропных антител [27]. Подобный феномен в значительной степени обусловлен тропизмом возбудителей к тканям фетоплацентарной системы, имеющих высокий уровень метаболизма клеток и служащих идеальной средой для репликации микроорганизмов и вирусов [26]. Поражение компонентов фетоплацентарной системы происходит непосредственно инфекционными агентами или за счет цитотоксического действия активированных цитокинов [1]. При физиологической беременности клетки цитотрофобласта не экспрессируют антиген главного комплекса гистосовместимости и являются иммуноиндифферентными. При экспрессии на этих клетках патогенного агента они становятся пусковым механизмом активации иммунных клеток и мишенью для иммунной агрессии, которая усугубляет повреждение плаценты и нарушает ее функцию [4].

Существует так называемая «околоплодная среда», включающая в себя амниотическую жидкость, плаценту и плодные оболочки и представляющая физиологический барьер, препятствующий проникновению инфекции к плоду. Имеются сведения об антимикробных свойствах амниотической жидкости, которые возникают после 20-й недели гестации [17] и обусловлены наличием лизоцима, комплемента, иммуноглобулинов класса G, а также относительно высокой концентрацией железосодержащего белка — лактоферрина [22]. Лактоферрин обладает протеолитической активностью и способен ингибировать формирование бактериальной стенки. Аналогичные свойства характерны и для ряда других ферментов, в частности металлопротеиназ 8-го и 9-го типов [19].

На раннем этапе под влиянием одного или нескольких патологических факторов (острой или рецидивирующей хронической инфекции) происходит активация функций плаценты, повышение в ней уровня компенсаторно-приспособительных процессов. При длительном или повторном воздействии инфекции чрезмерная активация функций плаценты и напряжение имеющихся компенсаторных механизмов сменяются стадией дезорганизации и угнетения с развитием необратимых деструктивных процессов в плацентарной ткани [4].

Таким образом, истощение компенсаторно-приспособительных реакций всех звеньев в единой функцио-

нальной системе мать-плацента-плод в конце I — начале II триместров, незавершенность механизмов защиты способствует инфекционному поражению плаценты и развитию хориоамнионита [10]. Компоненты плаценты, вовлеченные в воспалительный процесс, приводят к изменениям метаболической и нарушениям барьерной функций с развитием инфекционного процесса у плода [20]. Воспалительный процесс последовательно охватывает плодные оболочки, плаценту и пуповину и вызывает комплексную воспалительную реакцию всех компонентов фетоплацентарной системы. При этом внутриутробная инфекция или непосредственно воздействует на плод, или путем интоксикации продуктами нарушенного метаболизма, что приводит к истощению компенсаторно-приспособительных процессов в системе мать-плацента-плод и развитию гипоксии [23].

Имеется несколько путей внутриутробного инфицирования: восходящий — непосредственно через шейку матки и оболочки плодного яйца; нисходящий — через маточные трубы; трансмуральный — через миометрий и децидуальную оболочку и трансплацентарный — путем гематогенно-го инфицирования через плаценту к плоду.

При восходящем пути инфицирования возбудитель из влагалища через цервикальный канал проникает в амниотическую полость. В первом триместре беременности, когда сохраняется щелевидное пространство между *deciduas parietalis* и *deciduas capsularis* возможно непосредственное распространение вагинально-цервикальной инфекции в полость беременной матки. В дальнейшем эти оболочки сливаются в единую структуру, и после 15–16 недели гестации исходная полость матки перестает существовать в качестве анатомического образования. В связи с этим начиная со второго триместра единственным путем распространения урогенитальной инфекции является трансмембранозное проникновение микробов в амниотическую полость, что определяет развитие «синдрома инфицированного околоплодного мешка». Указанный синдром впервые был описан W.A. Blanc (1959) и характерен для нисходящего и трансмурального путей инфицирования [4].

Восходящий, нисходящий и трансмуральный пути инфицирования плодного пузыря имеют сходные этиологические и патогенетические особенности: заболевание вызывается, главным образом, условно-патогенной микрофлорой влагалища и/или цервикального канала, проникающей в матку при непосредственном контакте нижнего полюса плодного пузыря с внутренним зевом шейки матки. Первоначальное накопление микробов происходит в околоплодной жидкости. Плацента реагирует на инфицирование экссудативным воспалением. Плод подключается к участию в воспалительных реакциях вторично (по мере увеличения обсемененности околоплодной жидкости), его инфицирование происходит за счет аспирации и заглатывания околоплодных вод, что, приводит к внутриутробному развитию бронхопневмонии и энтероколита [4].

При трансплацентарном инфицировании инфекция проникает к плоду гематогенным путем при интактности ворсин хориона. При этом хориоамнионит вызывается чаще вирусами и реже представителями бактерий и простейших. Данные возбудители могут находиться в организме беременной в латентном состоянии и, попадая в кровь, проникать в сосуды матки и межворсинчатое пространство плаценты. Гематогенное инфицирование выражается повреждением сосудов децидуальной оболочки с развитием эндо- и пери-

васкулита и продуктивным воспалением ворсин хориона. При этом может формироваться недостаточность функций плаценты с нарастающей гипотрофией и возможным развитием генерализованного поражения внутренних органов плода. Наиболее характерным признаком длительной антигенной стимуляции плода являются далеко зашедшие признаки трансформации тимуса [25].

Таким образом, патоморфологические и гистологические изменения при хориоамнионите зависят от путей инфицирования фетоплацентарного комплекса.

Однако, клинические проявления инфекционного процесса во II триместре, как правило, не имеют специфических признаков, что затрудняет своевременную диагностику заболевания. Было установлено, что точная диагностика хориоамнионита имела место лишь в 37% наблюдений во время беременности [20].

Заподозрить развитие хориоамнионита помогают косвенные методы обследования, заключающиеся в диагностике у матери инфекционного заболевания и специфического иммунного ответа, результаты ультразвукового исследования плода. Точно поставить диагноз можно при использовании прямых методов обследования, направленных на непосредственное выявление возбудителя у плода. Диагностическим критерием бактериальной инфекции служит количественное определение микроорганизмов в околоплодных водах, зависящее от степени обсемененности — при $< 10^3$ КОЕ/мл — низкая, при 10^2 – 10^3 КОЕ/мл — умеренная, при $> 10^3$ КОЕ/мл — высокая [2].

В большинстве случаев внутриутробное инфицирование может проявляться симптоматическими нарушениями, степень выраженности которых во многом зависит от гестационного возраста. В редких случаях массивного бактериального обсеменения «околоплодной среды» и развития гнойного воспаления могут иметь место: незначительная гипертермия или лихорадка, лейкоцитарная реакция периферической крови, повышение уровней С-реактивного белка, интерлейкина-6 в сыворотке материнской крови [11]. Было показано, что нормализация содержания у беременных во II и III триместрах некоторых цитокинов, в частности интерлейкина-1 β и интерлейкина-8, не только в сыворотке крови, но и вагинальном отделяемом, может происходить после проведенной противовоспалительной терапии и указывать на эффективность лечения [13].

Клиническими проявлениями хориоамнионита могут быть угроза прерывания в I и II триместрах беременности, отслойка плодного яйца или плаценты, нарушения в системе гемостаза, изменения параметров фетоплацентарного кровотока.

Нередко инфекция во время беременности ведет к развитию антифосфолипидного и ДВС-синдромов, аутоенсибилизации к хорионическому гонадотропину. Ряд авторов считают бактериальные и/или вирусные эндотоксины одними из основных триггерных факторов, запускающих активацию процессов свертывания крови [8; 28]. Развившиеся на фоне аутоиммунных состояний изменения в системе гемостаза (гиперфункция тромбоцитов, гиперкоагуляция плазменного звена и др.) приводят к усилению тромбообразования с нарушением микроциркуляции в плаценте, формированием в ней инфарктов, нарастанию плацентарной недостаточности, гибели плода на фоне инфекции и индукции самопроизвольного выкидыша.

Однако данные симптомы не носят специфический характер, подтверждающий наличие хориоамниони-

та, что затрудняет его раннюю диагностику. Кроме того, инфекция, протекающая на фоне беременности, имеет склонность к хронизации процесса и развитию вторичного иммунодефицита. В связи с этим лечение должно быть своевременным, комплексным, этио- и патогенетически обоснованным.

Трудности лечебного процесса при хориоамнионите заключаются в том, что применение лекарственных средств, и особенно antimicrobных препаратов, у беременных связано с рядом особенностей, одной из которых является наличие потенциального риска неблагоприятного воздействия на плод. Любые antimicrobные препараты, применяемые у беременных, в разной степени проникают через трансплацентарный барьер и в кровоток плода, что обуславливает необходимость в каждом случае оценивать потенциальную пользу и вред как для матери, так и для плода [7].

Лечение хориоамнионита должно быть направлено, в первую очередь, на ликвидацию воспалительного процесса в фетоплацентарной системе [18]. С этой целью проводится этиотропная антибактериальная терапия с учетом вида возбудителя, его чувствительности к препаратам. В I. II триместрах беременности оптимально использование полусинтетических пенициллинов и цефалоспоринов II поколения [21]. В нескольких рандомизированных исследованиях было показано, что после своевременного применения курса пенициллинов при хориоамнионите отмечено прогрессирование беременности по сравнению с контрольной группой и отсутствие неблагоприятного воздействия на плод [5]. Среди полусинтетических пенициллинов преимущество следует отдавать «защищенным» ленициллинам, имеющим в своем составе ингибиторы бета-лактамаз.

При инфицировании хламидиями возможно применение макролидов, которые незначительно проникают через плаценту и создают низкие концентрации в кровотоке плода. По европейским рекомендациям препаратами выбора при лечении хламидийной инфекции у беременных являются эритромицин и джозамицин [3]. При первичной хламидийной инфекции или реинфекции своевременное назначение макролидов также позволяет пролонгировать беременность, тем самым снижая перинатальные потери [5].

Комплекс мероприятий, направленный на лечение воспалительного процесса в фетоплацентарной системе, должен также включать в себя иммуностимулирующую, спазмо- и токолитическую терапии, препараты, корригирующие реологические свойства крови, дезинтоксикационные средства. При положительном эффекте от лечения добавляются препараты, регулирующие трофическую функцию плаценты [5].

Вопрос о профилактическом применении антибиотиков в ранние сроки у женщин, находящихся в группе риска по невынашиванию беременности в связи с высоким инфекционным индексом, до настоящего времени остается дискутабельным.

Своевременно проведенное лечение во II триместре беременности может приводить к регрессированию воспалительного процесса в фетоплацентарной системе и пролонгированию беременности на фоне уже развившегося хориоамнионита.

Таким образом, несмотря на большое количество работ, посвященных изучению проблем этиологии, патогене-

за, иммунологии внутриутробного инфицирования, до настоящего времени не существует систематизированного комплексного подхода к ранней диагностике и ведению гестационного процесса на фоне инфекции. Тяжелые последствия хориоамнионита для здоровья матери, плода и новорожденного делают актуальной необходимость систематизации и совершенствования подходов к диагностике и лечению внутриутробного инфицирования, что позволит снизить частоту осложнений беременности и улучшить характер перинатальных исходов.

Литература

1. Асранулова Д.Б., Ризопулу А.П., Курбанов Д.Д. Им-мунный статус и противовоспалительные цитокины у бере-менных с острой ЦМВИ. //Журнал микробиологии, эпидемио-логии и иммунологии. — 2004. — №4. — С. 84—86.
2. Воронаева С.Д., Соколова Н.Э. Количественные кри-терии колонизации полости матки условно-патогенными микробами для микробиологической диагностики эндометри-та // Лабораторное дело. - 1987. — №8. -С. 621-624.
3. Европейские стандарты диагностики и лечения забо-леваний, передающихся половым путем. // Москва. Медицин-ская литература, 2003. 264 с.
4. Глуховец Б.И., Глуховец Н.Г. Восходящее инфициро-вание фетоплацентарной системы. //Москва, 2006— 228с.
5. Гуртовой Б.Л., Кулаков В.И., Воронаева С.Д. Примене-ние антибиотиков в акушерстве и гинекологии. — Москва, 2004. 174 с.
6. Кулаков В.И. Развитие перинатального акушерства (проблемы и решения.) // Материалы TV Российского форума «Мать и дитя». — 2002. — С. 6—8.
7. Лопаткина Н.А., Деревянко И.И. Неосложненные и осложненные инфекции мочеполовых путей, принципы анти-бактериальной терапии // Рус. мед. журнал «Бактериальные инфекции». - 1997. - Т. 5, №24. - С. 1573-1589.
8. Сидельникова В.М. Привычная потеря беременнос-ти. - М.: Триада-Х, 2002. - 304с.
9. Фролова О.П., Ильичева И.А. Вопросы охраны репр-одуктивного здоровья в решениях коллегий Минздрава РФ 2002 г. // Российский вестник перинатологии и педиатрии. - 2003. - № 1. -С. 63-64.
10. Agapitos E., Papadopoulou C., Kavantzaz N. et al. The contribution of pathological examination of the placenta in the investigation of the causes of fetal mortality. // Arch. Anat. Cytol. Pathol. - 1996. - Vol. 44, № 1. - P. 5-11.
11. Ambruso D.R., Sasada M., Nishiyama H. et al. Defective bactericidal activity and absence of specific granules in neutrophils from a patient with recurrent bacterial infections. // J. Clin. Immunol. - 1984. - Vol. 4, № 1.- P. 23-30.
12. Angus S.R., Segel S.Y. et al. Amniotic fluid matrix metalloproteinase-8 indicates intra-amniotic infection. // Am. J. Obstet. Gynecol. - 2001. - Vol. 185. - N. 5. - P. 1232-1238.
13. Basso B., Gimenez F., Lopez. C. IL-1b, IL-6 and IL-8 levels in gyneco-obstetric infections. // Inf. Dis. in Obst. Gynecol. - 2005. - Vol. 186. - P. 207-211.
14. Bhandri П., Malhota S., Sharma M., Kumar B. Microbiol flora of women with chronic cervicitis. // J. Indian. Med. Assoc. — 2000. - Vol. 98. - P. 41-42.
15. Debra S. Heller, Charlene Moorehouse-Moore, Joan Skurnick et al. Second-trimester pregnancy loss at an urban hospital. // Infect. Dis. Gynecol. - 2003. - Vol. 11. - P. 117-122.
16. Eriksen N.L.L., Blanco J.D. Group B Streptococcal infection in Pregnancy/In Seminars in Perinatology. //W.B. Sauder

- Company Philadelphia P.A. - 1993. - Vol. 17, № 6. - P. 432-442.
17. Graham C.H., Lala P.K. Mechanisms of placental invasion of the uterus and their control. // *Biochem. Cell. Biol.* — 1992. — Vol. 70. - P. 867-874.
 18. Heinonen O.P., Sloane D., Shapiro S. Birth defects and drugs in pregnancy. // Littleton (MA): Publishing Sciences Group. - 1977. - P. 435.
 19. Krohn M.A., Hillier S.L., Nugent R.P. et al. The genital flora of women with intraamniotic infection. // *J. Infect Dis.* — 1995. - Vol. 171.-P. 1475-1480.
 20. Koh K.S., Chan T.H., Monfared A.H, Ledger W.J., Paul R.H. The changing prenatal and maternal outcome in chorioamnionitis. // *Obstet. Gynecol.* — 1979. — Vol. 53. — P. 730—734.
 21. Norman K, Pattinson R.C., de Souza J. et al. Ampicillin and metronidazole treatment in preterm labour: a multicentre, randomised controlled trial. // *Br. J. Obstet. Gynaecol.* — 1994. - Vol. 101. - P. 404-408.
 22. Pacora P., Maymon E., Gervasi M-T. et al. Lactoferrin in intrauterine infection, human parturition, and rupture of fetal membranes. // *Am. J. Obstet. Gynecol.* — 2000. — Vol. 183. — N. 5. - P. 1138-1143.
 23. Salafia C.M. Placental pathology of fetal growth restriction. // *Clin. Obstet. Gynecol.* - 1997. - Vol. 40, № 4. - P. 740-749.
 24. Singer D.V., Campagnone P. Group B streptococcus: a hazard in the second trimester. — *Lab. Invest.* — 1983. — Vol. 48. -N1.- P. 13-14.
 25. Smulian J.C., Shen-Schwarz S., Vintzileos A.M. et al. Clinical chorioamnionitis and histologic placental inflammation. // *Obstet. Gynecol.* - 1999. - Vol. 94, № 6. - P. 1000-1005.
 26. Soper D.E., Mayhatt C.G., Frogatt J.W. Characterization and control of intraamniotic infection in an urban teaching hospital. // *Am. J. Obstet. Gynecol.* - 1996 - Vol. 175. - P. 304-309.
 27. Wallenburg H.C. Placental insufficiency: pathophysiology and therapeutic approaches. // *Triangle.* — 1990. — Vol. 29, № 4. - P. 326-356.
 28. Wutzler P., Sauerbrei A. Infection during pregnancy. // *Contrib. Microbiol.* - 1999. - Vol. 3. - P. 141-149.