

**ПЕРИНАТАЛЬНА ОХОРОНА ПЛОДА ПРИ ВНУТРІШНЬОУТРОБНОМУ E-COLI
ІНФІКУВАННІ
(НАУКОВИЙ ОГЛЯД)**

Я.С.Жерновая, д-р мед. наук, проф.
Сумський державний університет

ВСТУП

Перинатальна патологія відіграє вирішальну роль у загальній смертності населення. Зниження перинатальної захворюваності і смертності є пріоритетним завданням, особливо у країнах з від'ємним приростом населення [1-5, 9]. Оскільки смертність населення в Україні вище, ніж у розвинених країнах, то боротьба за життя кожної дитини є важливою медичною і національною проблемою [1,4,8,10].

Серед репродуктивних втрат материнсько-плодова інфекція посідає особливе місце і має тенденцію до зростання серед вагітних [5-7,11,13]. Перинатальні інфекції залишаються майже некерованою причиною фетоплацентарної недостатності, біохімічної травми головного мозку плода та ретардації плода, перинатальної смертності, захворюваності та ранньої дитячої психоневрологічної інвалідності [13]. Часто названа патологія приховується за діагнозами: "Внутрішньоутробна гіпоксія", "Асфіксія" або "Пологова травма" [12,11,15].

МЕТА ДОСЛІДЖЕННЯ

Визначити роль інфікування кишковою паличкою в генезі перинатальних втрат за даними сучасної акушерської літератури.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Останніми десятиліттями відбулася зміна збудників генітальних інфекцій і зросла вірулентність умовно-патогенних інфекцій, таких, як E-coli [5,10,16,17]. В експериментальному дослідженні [18] велика кількість ентеропатогенного штаму кишкової палички O-6 знайдена в крові, стулі, глотці, шлунковому соці, в плевральній порожнині у новонароджених, яка спричиняла діарею через виділення бактеріями ендотоксину. O-6 мала високий ризик виникнення інфекційного хоріоамніоніту та сепсису. Вагінальна колонізація E-coli різко підвищує ризик народження плодів з малою вагою та іншими перинатальними ушкодженнями [17]. У цьому дослідженні (2646 жінок), проведеному в університетській Вашингтонській клініці з жовтня 1992 року по січень 1995 року, доведено зв'язок вагінальної колонізації кишкової палички з народженням плодів з низькою вагою (< 1500 g). Вагінальна колонізація E-coli найчастіше призводила до передчасних пологів між 34-м та 36-м тижнем вагітності або до народження дітей з низькою вагою. Це дало підставу для перинатальної охорони плода та рекомендувати превентивну терапію при вагінальній колонізації кишковою паличкою під час вагітності.

Дані літератури, що стосуються цієї проблеми, не численні та мають переважно експериментальний характер [19-23]. Так, Sager M., Remmers C. у своїй роботі на собаках показали [18], що бактеріальна інфекція відіграє провідну роль в перинатальній смертності. Причому вони вперше показали, що генералізацію септичних ускладнень у цуценят спричинив також мастит матері,

що викликався патогенними штамами кишкової палички. Проведення гігієнічних заходів та антибіотикотерапії знижувало летальність до 10 відсотків. У ряді інших досліджень [14,24-27] встановлена роль навколоплідних вод як провідного патогенетичного ланцюга у механізмі зараження плода, а внутрішньоматкова інфекція та неонатальна септицемія, що викликана E-coli, призводили до загибелі плода або новонародженого [22,23,28,29]. Наприклад, Pozler O., Zitek M. [30] у 41 немовляти з бактеріальним менінгітом виявили у 31 (72%) із них чинники ризику розвитку перинатальної інфекції. Кишкова паличка була етіологічною причиною у більшості досліджуваних (46,5%). Загальна летальність склала 60,4%.

В експериментальних дослідженнях на плодах (миші) E.Hirsch et al. [31-33] досліджено вплив інфекції на плід в трьох напрямках. У першому з них доведено вплив інфекції на передчасність пологів; в другому - експресію гена в матці, яєчниках, плаценті, у плода. Це дослідження показало вирішальну роль інфекції при церебральних ушкодженнях, дебільності та неврологічних розладах, які виникали під час вагітності. У третьому напрямку досліджень вивчено роль рецепторів антагоністів та агоністів прозапальних цитокінів, що дало їм підставу використовувати їх з терапевтичною метою.

Стан фетоплацентарного комплексу, що забезпечує нормальний розвиток плода, вивчено недостатньо при E-coli інфікуванні. Втім материнсько-плодова інфекція, яка є наслідком як гестаційної, так і екстрагенітальної патології, може викликати порушення у фетоплацентарній системі та призводити до її недостатності. Провідну роль в патогенезі цього стану відіграє зниження рівня ключових гормонів, погіршення матково-плацентарної перфузії та плодово-плацентарної гемоциркуляції [11,34,35]. Це потребує подальшого дослідження стану фетоплацентарного комплексу при E-coli інфікуванні.

Роль імунних механізмів, які опосередковують або індукують розвиток фетоплацентарної недостатності, потребує подальшого вивчення. Дослідження в цьому напрямку мають суперечний характер [8,17,36-42]. До 9-тижневого терміну вагітності відбувається активація рівня прозапальних цитокінів [20,38,43], а в наступних термінах гестації материнська пренатальна інфекція індукує агоністи та антагоністи рецепторів прозапальних цитокінів, від яких залежить ступінь ушкодження органів плода, зокрема головного мозку [8,28,37]. Загальні принципи корекції, які були б спрямовані на різні ланцюги патогенезу фетоплацентарної недостатності при E-coli інфікуванні, відсутні. В основному наведені дослідження із застосування антибактеріального лікування, де E-coli інфекція була стійка до дії ампіциліну та гентаміцину, але чутлива до препаратів цефалоспоринового ряду [7,16,36,44].

ВИСНОВКИ

- 1 В літературі наводяться неоднозначні дані відносно E-coli інфікування плода.
- 2 Не визначена акушерська та превентивна лікувальна тактика, що призводить до зростання кількості ускладнень та перинатальної патології. Як наслідок, проводяться неповний обсяг необхідних профілактичних заходів, неадекватна тактика ведення та раціональний метод розродження.
- 3 Визначення ролі E-coli інфікування в розвитку синдрому фетоплацентарної недостатності, удосконалення його діагностики та диференційованої корекції є актуальними і будуть сприяти покращанню адаптаційних можливостей плода та новонародженого, що дозволить знизити смертність та захворюваність.

SUMMARY

The review article is devoted to the problem of the foetus infection. There showed scientifically

grounded results, which solve the important problem of obstetrics.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Венцовський Б. М., Дранник Г.М., Вороненко О.Ю. Сучасні погляди на імунологію вагітності (науковий огляд) // Педіатрія, акушерство та гінекологія. - 1997. – №1-2. - С. 31-37.
2. Гойда Н.Г. Стан та перспективи розвитку перинатальної допомоги на етапі реформування охорони здоров'я в Україні // Перинатологія та педіатрія. - 1999. – № 1.- С.3-4.
3. Дашкевич В.С., Навроцька Г.А., Янютя С.М. Вплив малих доз іонізуючого випромінювання на систему мати-плацента-плід.-Педіатрія, акушерство та гінекологія. - 1997. – № 3. - С. 89-92.
4. Діденко Л.В., Дашкевич В.Є., Коломійцева А.Г. Здоров'я вагітних жінок. В кн.: Чорнобильська катастрофа. – Київ: Наук. Думка, 1996. – С.446-449.
5. Евсюкова И.И. Роль инфекционного фактора в развитии перинатальной патологии плода и новорожденного //Вестник Рос.асс. акуш.-гин. - 1997.-№4.-С.71-74.
6. Жерновая Я., Сміян С., Сухарев А., Томенко В., Сепик І., Антіпенко І. Стан фето-плацентарного комплексу при внутрішньоутробному інфікуванні плода //Вісник наукових досліджень. –2003, №1(30).- С.190-191.
7. Кира Е.Ф. Бактериальный вагиноз. Клиника, диагностика, лечение: Автореф. дис... д-ра мед.наук.-СПб., 1995.-44с.
8. Козлова И.Н., Логинова И.М., Бердюгина И.Ю. Изучение уровня цитокинов у беременных женщин с TORCH-инфекцией //Иммунология репродукции.-2002, Т.4, №2.-С.277.
9. Коломійцева А.Г., Діденко Л.В., Черненко Т.С. Прогнозування і профілактика ускладнень вагітності // Педіатрія, акушерство та гінекологія. - 1998. - № 1. - С. 52-53.
10. Липовская В., Савинова Е., Дяченко А. Selective properties of the pathogenic enterobacterias and their importance as epidemiologic markers // PNAS Ukraine. – 2000, No 6 . – P. 176 - 180 .
11. Паращук Ю.С., Грищенко О.В. та ін. Ведення вагітності та пологів при фетоплацентарній недостатності // За ред. Ю.С. Паращука, О.В.Грищенко. – Харків:Торнадо, 2001. – 116 с.
12. Рожковська Н.М. Перинатальна охорона плода при синдромі хронічної плацентарної недостатності:Автореф. дис...д-ра мед.наук.-Одеса, 1999.-35 с.
13. Попов С.В. The interrelations cerebral blood flow indexes with intracardiac hemodynamics at newborns with hypoxic-ischemic hypoxia// Rossiyski vestnye perinatologii i pediatrii.- 2003. – V. 48, N 2. – S. 51-52.
14. Стрижаков А.Н., Осипова Е.Н. Внутритрубные инфекции В кн.: Клинические лекции по акушерству и гинекологии /Под ред. А.Н.Стрижакова, А.И.Давыдова, Л.Д.Белоцерковцевой.-М.:Мед.-С.122-138.
15. Шунько Є.Є. TORCH-інфекції – погляд перинатолога (клінічна лекція) // Поетапна спеціалізована медична допомога при TORCH-інфекціях //Перинатальні втрати та TORCH-інфекції. – Київ, 2000.-С.23-28.
16. Friedman S., Shah V., Ohisson A., Matlow A.G. Neonatal escherichia coli infections: concerns regarding resistance to current therapy // Acta Paediatr.- 2000. – N 89(6). - P. 686-689.
17. Krohn M.A., Thwin S.S., Rabe L.K., Brown Z., Hillier S.L. Vaginal colonization by Escherichia coli as a risk factor for very low birth weight delivery and other perinatal complications // J. Infect Dis. – 1997. – N175(3). - P. 606 – 610.
18. Suzuki Y., Shikada T., Yamamoto T. et al. Does amniotomy influence the prognosis of babies in cases with severe chorioamnionitis? Report of a twin pregnancy with varying outcome // Fetal Diagn Ther.- 2000. – N 15(1). - P. 50-53.
19. Hagberg H., Peebles D., Mallard C. Models of white matter injury: comparison of infectious, hypoxic-ischemic, and excitotoxic insults // Ment Retard Dev Disabil Res Rev.- 2002.- N8 (1). - P. 30-38.
20. Lembet A., Gaddipati S., Hozman I.R. et al. Meconium enhances the growth of perinatal bacterial pathogens // Mt. Sinal. J. Med. – 2003.- N 70 (2). - P. 126-129.
21. Levy O., Martin S., Eichenwald E. et al. Impaired innate immunity in the newborn: newborn neutrophils are deficient in bactericidal/permeability-increasing protein // Pediatrics. – 1999. – N104 (6). - P. 1327-1323.
22. Remington O.J.S., Klein J.O. (eds.). Infectious Diseases of the foetus and Newborn Infant (3rd ed.). Philadelphia: Saunders, 1990. - P. 89 – 195.
23. Sager J., Remmera C. Perinatal mortality in dogs. Clinical, bacteriological and pathological studies // Tierarztl Prax. – 1990. – N18(4). - P. 415-419.
24. Eidelman A.L., Nevet A., Rudenskiy B. et al. The effect of amniotic fluid on the growth of Escherichia coli and group streptococcus // J. Perinatol. – 2002. – N 22 (6). - P. 467-471.
25. Lappas M., Permezel M., Gergiou H.M., Rice G.E. Regulation of proinflammatory cytokines in human gestational tissues by peroxisome proliferator-activated-receptor-gamma: effect of 15-deoxy-Delta (12,14)-PGJ (2) an troglitazone//J.Clin.Endocrinol. Metab. – 2002. - Oct. -№87(10). - P.4667-72.
26. Omene JA. Neonatal septicaemia in Benin City, Nigeria. A review of 74 cases. // Trop Geogr Med. – 1979. – N 31(1). -P. 35-39.
27. Schmidt B., Cao L., Mackensen-Haen S., Kendziorra H. et al. Choroamnionitis and iflammation of the fetal lung //Am. J.Obstet. Gynecol. – 2001. – Jul. - № 185(1).- P.173-177.
28. Pozler O., Zitek M. Bacterial meningitis in neonates. Retrospective study 1977-1991 // Cesk pediatri. – 1993. – N48(6). - P. 318-322.
29. Reilly K., Clemenson N. Infections complicating pregnancy // Primary Care 20:665, 1993. - № 20. – P. 665.
30. Muhle R.A., Pavlidis P., Grundy W.N., Hirsch E. A high throughout study of gene expression in preterm labor with a subtrictive microarray approach // Am. J. Obstet Gynecol. – 2001. - № 185. – P. 716-724.
31. Hirsch E. Functions of interleukin 1receptor antagonist in gene knockout and overproducing mice // Proc Natl Acad Sci USA (1996) 93:11008-13.
32. Hirsch E., Mehta S.P., Blanchard R.K. Differential ettal and maternal contributions to the cytokine milieu in a murine model of infection-induced preterm birth // Am. J. Ostet Gynecol (1999) 180 (2 Pt 1): 429-434.
33. Irikura V.M., Hirsch E., Hirsch D. Effects of interleukin 1 receptor antagonist overexpression on

- infection by *Listeria monocytogenes*. *Infect Immun* (1999) 67: 1901-1909.
34. Радзинский В.Е., Смалько П.Я. Биохимия плацентарной недостаточности. - Москва: Изд-во „РУДН”, 2001. – 273 с.
 35. Trudinger B., Wang J., Athayde N., Beutler L., Wang X. Association of umbilical placental vascular disease with fetal acute inflammatory cytokine responses // *J.Gynecol.Investig.* (2002) May-Jun; 9(3).-P.152-157.
 36. Cai Z., Pan Z.I., Pang Y. et al. Cytokine induction in fetal rat brains and brain injury in neonatal rats after maternal lipopolysaccharide administration // *Pediatr Res.* – 2000. – № 47(1).-P.64-72.
 37. Fortunato S.J., Menor R., Lombardi S.J., Lafleur B. Interleucin-10 inhibition of gelatinases in fetal membranes: therapeutic implications in preterm premature rupture of membranes // *Obstet Gynecol.*- 2001. - N 98(2). - P.284-288.
 38. Lappas M., Permezel M., Georgiou H.M., Rice G.E. Nuclear factor kappa B regulation gestational tissues in vitro // *Biol.Reprod.* – 2002. – Aug. - № 67(2).-P.668-673.
 39. Martius J.A., Roos T., Goga B. et al. Risk factors associated with early-onset sepsis in premature infants // *Eur J. Obstet Gynecol Reprod Biol.* – 1999. – N85(2). - P. 151-158.
 40. Young A.,Thompson A.J., Ledingham M. et al. Immunolocalization of proinflammatory cytokines in myometrium, cervix, and fetal membranes during human parturition at term // *Biol. Reprod.* – 2002. – Feb. - № 66(2).-P445-449.
 41. Wang X.S., Diener K., Manthey C.L. et al. Molecular cloning and characterisization of a novel p38 mitogen-activated proten kinase // *J.Biol. Chem* (1997) Sep 19; 272(38): 23 .- P .668-674.
 42. Wilmott R.W., Harris M.C., Haines K.M., Douglas S.D. Interleukin-1 activity from human cord blood monocytes // *Diagn. Clin. Immunol.*- 1987. – N5(4). - P. 201-204.
 43. Пелевина М.И., Сотникова Н.Ю., Посисеева Л.В., Кудряшова А.В. Корреляция показателей активации цитотоксических лимфоцитов, моноцитов и естественных киллеров с клиническими проявлениями острого инфекционного процесса в ранние сроки беременности // *Цитокины и воспаление*, 2002.-С.153.
 44. Cukrowska B., Lodinova-Zadnikova R., Sokol D., Tlaskalova-Hogenova H. In vitro immunoglobulin response of fetal B-cells is influenced by perinatal infections and antibiotic treatment: a study in preterm infants// *Eur. J. Pediatr.* – 1999. – N158 (6). - P. 463-468.

Надійшла до редакції 14 квітня 2004 р.