

УДК 618.33-022.1-02-092"312"(045)

**СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ ОБ ЭТИОЛОГИИ, ФАКТОРАХ
РИСКА, ПАТОГЕНЕЗЕ ВНУТРИУТРОБНОГО ИНФИЦИРОВАНИЯ
ПЛОДА
СООБЩЕНИЕ III
ОСОБЕННОСТИ ДИНАМИЧЕСКОГО ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ СПЕЦИ-
ФИЧЕСКИХ И НЕСПЕЦИФИЧЕСКИХ МЕХАНИЗМОВ ЗАЩИТЫ И
ПОВРЕЖДЕНИЯ В ПРОЦЕССЕ РАЗВИТИЯ ВНУТРИУТРОБНОГО ИН-
ФИЦИРОВАНИЯ ПЛОДА**

Коляченко Е.С., Михайлов А.В., Чеснокова Н.П.
Саратовский Государственный медицинский университет

Анализ данных литературы и результатов собственных исследований свидетельствует о важной роли гормонального дисбаланса и интенсификации продукции провоспалительных цитокинов не только в механизмах развития локальных сосудистых и тканевых изменений в зоне воспаления, но и системных метаболических сдвигов при внутриутробном инфицировании плода. Важную роль в потенцировании цитопатогенных агентов возбудителей ВУИ плода отводится активации процессов липопероксидации.

Анализ данных литературы свидетельствует о том, что основными патогенетическими факторами, обуславливающими и предопределяющими внутриутробное инфицирование (ВУИ) плода и комплекс системных, функциональных и метаболических расстройств при этой патологии являются следующие:

1. Патогенное действие возбудителя инфекции, токсических и ферментных факторов их патогенности.

2. Отсутствие нормальной микрофлоры у плода в момент инфицирования, обеспечивающей подавление патогенного конкурентного штамма возбудителя.

3. Дисфункция фетоплацентарного комплекса, предшествующая и/или развивающаяся на фоне внутриутробного инфицирования плода и усугубляющая функциональные и метаболические расстройства при указанной патологии.

4. Гормональный дисбаланс в системе мать-плацента-плод.

5. Физиологический и/или патологический иммунодефицит матери и плода.

6. Цитокин- и гормоноопосредованные метаболические, функциональные и структурные изменения как в зоне инокуляции инфекционных патогенных факторов, так и за ее пределами.

В связи с вышеизложенным представляется актуальным проанализировать механизмы действия указанных факторов, инициирующих развитие ВУИ или формирующихся по мере развития инфекционно-воспалительного процесса и обуславливающих возникновение стереотипного

комплекса вторичных неспецифических метаболических расстройств у матери, плода и, в последующем, у новорожденного.

Прежде всего, необходимо остановиться на общих закономерностях и особенностях инфекционного процесса различной этиологии и локализации, в частности имеющего место и при внутриутробном инфицировании плода.

Установлено, что инфекционный процесс представляет собой закономерно возникающую в организме совокупность метаболических, структурных, функциональных, иммунологических, гормональных и других расстройств в ответ на повреждающее действие инфекционных патогенных факторов [7]. Однако, инфицирование организма матери, эмбриона или плода еще не означает немедленного или обязательного развития инфекционного процесса. В то же время инфекционные агенты являются главными этиологическими факторами развития заболевания, без которых невозможно формирование патологии.

Анализ данных литературы последних 15-20 лет убедительно свидетельствует о токсиноопосредованной обусловленности инфекционных заболеваний. [2,3,7]. Установлено, что специфические механизмы повреждения, свойственные бактериальным, вирусным и др. инфекциям и интоксикациям, развертываются на первом этапе развития патологии за счет определенного тропизма возбудителя к тем или иным органам и тканям, селективной рецепции токсинов, бактерий, вирусов, простейших и других возбудителей

определенными рецепторными структурами клеток [24].

Обращает на себя внимание тот факт, что вслед за кратковременной специфической фазой адгезии и/или рецепции инфекционных факторов патогенности формируются неспецифические механизмы патологии на органном и системном уровнях, зачастую не зависящие от биологических особенностей возбудителя, а также инициирующих молекулярно-клеточных механизмов развития инфекционного процесса.

Клиническая картина инфекции определяется развитием ряда типовых патологических процессов: воспаления, лихорадки, гипоксии, типовых расстройств кислотно-основного состояния, коагуляционного гемостаза, микроциркуляции [17]. В то же время, очевидно, что «специфика» инфекционного процесса относительна, обеспечивается лишь определенным тропизмом возбудителя или факторов его патогенности к тем или иным тканям, особенностями комбинации и развертывания во времени типовых патологических процессов и реакций на системном, органном, клеточном уровнях.

Как установлено, одним из ведущих факторов риска развития внутриутробного инфицирования плода является наличие очагов острого или хронического инфекционно-воспалительного процесса различной этиологии со стороны внутренних органов или урогенитального тракта беременных.

В связи с этим необходимо проанализировать механизмы развития ряда типовых патологических процессов, в частности, воспаления, составляющего основу внутриутробного инфицирования плода.

Так, в 61,1% наблюдений ВУИ плода проявляется плацентитом [9]. Известно, что при воспалении плацента является не столько барьером, сколько резервуаром для инфекции. Развитие плацентита в случаях внутриутробного инфицирования плода характеризуется типовым нарушением структуры и функции, микроциркуляции, гемостаза, гемореологии и трофики плода. В соответствии с общими закономерностями развития воспаления очевидно, что в случае развития плацентита возникают недостаточность васкуляризации и трофики плода, развитие его гипоксии с характерными для нее морфофункциональными сдвигами. Развитие комплекса сосудистых и тканевых изменений в плаценте, свойственных воспалению, сопровождаются, безусловно, нарушением гормоно- и цитокинпродуцирующей функций. Однако систематизированные данные по этому вопросу при внутриутробном инфицировании плода в отечественной литературе отсутствуют.

Стереотипная динамика сосудистых и тканевых изменений свойственна острому инфекционному воспалению различных отделов урогенитального тракта беременных, сопровождающемуся инфицированием плодного яйца, плода и новорожденного.

Установлено, что воспалительные процессы половых органов бактериально-вирусной природы занимают около 50% среди гинекологических заболеваний [12], а вульво-вагинальный кандидоз составляет до 40 % в структуре инфекционной патологии нижнего отдела гениталий.

Результаты проведенных нами исследований на базе Перинатального центра г. Энгельса 98 женщин репродуктивного возраста, находившихся на стационарном лечении в гинекологическом стационаре по поводу обострения хронических воспалительных заболеваний органов малого таза показали, что моноинфекция встречается у женщин достаточно редко. Самыми распространенными ассоциациями по нашим явились сочетание трихомониаза с анаэробным бактериальным вагинозом - 67%, с хламидиозом - 65%, с уреоплазмозом - 62%, с уреа- и микоплазмозом одновременно - 55% случаев.

Микст-инфекции, как известно, сопровождаются частыми рецидивами, могут быть причиной первичного и вторичного бесплодия, неразвивающейся беременности и самопроизвольных выкидышей [3].

Тенденция к увеличению частоты воспалительных процессов генитального тракта, возбудителями которых являются хламидии, вирусы, микоплазмы, листерии, грибковая инфекция, условно-патогенная микрофлора, привносит определенную специфику в характер воспалительного процесса гениталий матери.

Таким образом, очевидно, что важнейшим типовым патологическим процессом, составляющим основу ВУИ, является воспаление, которое может носить характер острой, хронической и рецидивирующей форм патологии. К настоящему моменту четко определены общие закономерности развития сосудисто-тканевых изменений при различных клинических вариантах воспаления, зависящие лишь в определенной степени от специфических биологических особенностей возбудителя инфекции [1,8].

Обращает на себя внимание тот факт, что характер морфофункциональных изменений со стороны плода при его внутриутробном инфицировании в значительной мере определяется сроками гестации, а не биологическими особенностями возбудителя.

Данные литературы свидетельствуют о том, что воспаление как типовой неспецифический комплекс сосудистых и тканевых изменений еще

не сформирован на ранних этапах эмбриогенеза. В период формирования бластулы, эмбрио- и трофобласта действие экзогенных раздражителей инфекционной природы приводит или к гибели зародыша или к частичному повреждению его структур с последующим формированием множественных врожденных пороков развития [8]. Наиболее демонстративны в этом аспекте цитопатогенные эффекты вируса коревой краснухи на эмбрион в случае развития заболевания у беременной женщины, особенно в первом триместре беременности.

Врожденные пороки сердца описаны не только при краснухе, цитомегалии, герпесе, а также при энтеровирусных инфекциях. По данным А. В. Цинзерлинга (1993) у женщин, инфицированных энтеровирусами, достоверно чаще, чем у других, рождались дети с врожденными пороками развития, причем для Коксаки В – инфекции были характерны кардиоваскулярные дефекты, для Коксаки А – аномалии развития желудочно – кишечного тракта. Такие формы патологии со стороны головного мозга как микроцефалия, гидроцефалия наблюдаются при краснухе, энтеровирусных инфекциях, цитомегалии, герпесе. Поражения глаз в виде кератоконъюнктивита, катаракты, хориоретинита, диагностированы при краснухе, герпесе, цитомегалии [21,]. Большая частота врожденных пороков развития при микоплазмозе отмечена А. В. Цинзерлингом (1992) – от 63,8% до 100% в различных группах детей по результатам вскрытий.

Продуктивный компонент воспалительной реакции начинает формироваться в конце эмбриогенеза и начальный период фетогенеза. В случае воздействия инфекционного патогенного фактора на материнский организм и плод в этот период возникают процессы фиброза селезенки, печени, стромы поджелудочной железы, фиброэластоза миокарда, пролиферации миелоидной ткани [13].

В позднем фетальном периоде еще не окончательно сформированы механизмы развития воспаления у плода. В ответ на внутриутробное инфицирование у плода развиваются альтернативно-пролиферативные изменения. К ним присоединяются типовые нарушения со стороны микроциркуляторного русла. Однако, характерной особенностью воспалительного процесса в фетальном периоде является отсутствие эффективных местных и системных специфических и неспецифических механизмов защиты, обеспечивающих формирование барьеров. Последнее определяет быструю генерализацию инфекции при внутриутробном инфицировании, развитие ареактивных некрозов в различных органах и на слизистых оболочках с образованием эрозий

[20]. Подобный тип воспалительных реакций со стороны плода характерен для вирусной инфекции. В ряде случаев (туберкулез, сифилис, кандидоз, листериоз) инфицирование плода проявляется развитием гранулем, характеризующихся казеозным распадом и не обеспечивающих эрадикацию возбудителя инфекции в связи с незавершенностью фагоцитоза и недостаточностью специфических иммунологических механизмов защиты у плода [8].

Касаясь особенностей развития инфекционного воспаления у детей первых 2-3 месяцев жизни, необходимо отметить недостаточность фагоцитоза, как и у плода, обусловленную незрелостью рецепторного аппарата фагоцитов, отсутствием достаточного количества опсонин и хемоаттрактантов [6,16].

В связи с этим у новорожденных, как и у плода, не формируются нейтрофильный и моноцитарный барьеры, не обеспечивается эрадикация инфекционных возбудителей за счет процессов киллинга и гидролитического разрушения в фаголизосомах.

У детей первых месяцев жизни недостаточен синтез в печени плазменных факторов свертывания крови. Кроме того, наблюдается преобладание антикоагулянтных механизмов, в связи с чем замедлено образование тромбов в кровеносных сосудах, недостаточна фиксация инфекционного патогенного фактора в зоне его инокуляции.

Таким образом, закономерностью развития воспалительного процесса инфекционной природы у плода и новорожденного при внутриутробном инфицировании является склонность к генерализации инфекционно-воспалительного процесса и развитию септического состояния в связи с недостаточностью местных и системных механизмов защиты [10].

В ряде случаев под влиянием инфекционных патогенных агентов (возбудителей туберкулеза, хламидиоза, микоплазмоза, уреоплазмоза, токсоплазмоза, вируса СПИДа, грибов и др.) возникает хронический инфекционно-аллергический процесс, в основе которого лежит недостаточность систем киллинга, незавершенность фагоцитоза и длительная внутриклеточная персистенция инфекционного агента [8]. При этом, как правило, формируется клеточно-опосредованная гиперчувствительность замедленного типа или аутоиммунный процесс у матери. Недостаточность фагоцитоза и специфических иммунологических механизмов защиты при ряде хронических инфекционных процессов гениталий и внутриутробном инфицировании плода может быть проявлением физиологического или патологического иммунодефицита матери, плода и новорожденного.

Как известно, воспалительный процесс характеризуется не только развитием стереотипного комплекса сосудисто-тканевых изменений, но и системными метаболическими расстройствами, составляющими суть синдрома системного воспалительного ответа.

Современные воззрения на синдром системного метаболического ответа или ответ острой фазы начали развиваться в 80-90 годы, а к настоящему времени достаточно четко определены характерные признаки и механизмы этого процесса.

Участвуя в развитии воспалительного процесса инфекционной природы, клетки лимфоидной, соединительной ткани, мононуклеарнофагоцитарной системы продуцируют пептидные медиаторы - цитокины, с помощью которых оказывают дистантное действие на клетки нейроэндокринной регуляции, некоммутированные элементы лимфоидной ткани, соматические клетки различных внутренних органов, сигнализируя об инфекционной агрессии в урогенитальном тракте матери, маточно-плацентарном комплексе, инфицировании плода [5].

Установлено, что решающее значение для реализации синдрома системного метаболического ответа имеют интерлейкины (ИЛ), в частности, ИЛ-1, ИЛ-8, ИЛ-6, а также фактор некроза опухоли (ФНО)- ФНО- α , ФНО- β , интерфероны (ИФН)- ИФН - α , ИФН- γ , колониестимулирующие факторы (КСФ) и др., а также основные гормоны адаптации - катехоламины, глюкокортикоиды, паратгормон [11]. Указанные цитокины оказывают не только локальное действие, индуцируя развитие стереотипного комплекса сосудистых и тканевых изменений в очаге воспаления, но, всасываясь в системный кровоток из зоны инокуляции возбудителя, вызывают развитие системных метаболических и функциональных расстройств, в частности, развитие лихорадочной реакции, гормонального дисбаланса, вегетативной дистонии и, свойственных ей нарушений деятельности внутренних органов и систем.

Вот почему в диагностике внутриутробного инфицирования в последние годы важная роль была отведена определению уровня провоспалительных цитокинов в крови матери.

Метаболические и функциональные проявления синдрома системного воспалительного ответа при внутриутробном инфицировании плода стереотипны для воспаления различной локализации и этиологии. Во-первых, под влиянием каскада провоспалительных цитокинов гепатоциты и макрофаги интенсивно синтезируют белки острой фазы – фибриноген, С-реактивный белок, амилоид А и Р, гаптоглобин, церулоплазмин, антитромбин III, плазминоген, α 2-

макроглобулин, ферритин, орозомукоид и др [19]. Так как многие из реагентов острой фазы принадлежат к гликопротеидам, α - и β - глобулинам, суммарным отражением этой реакции может быть диспротеинемия, ускорение СОЭ, усиление агрегационных свойств форменных элементов крови. Усиление синтеза белков острой фазы при воспалительном процессе, в частности, свойственном внутриутробному инфицированию плода, играет определенную патогенетическую роль в развитии реакций адаптации. Так, церулоплазмин, амилоид, гаптоглобин, С-реактивный белок, транскобаламин и α 2-макроглобулин обладают свойствами антиоксидантов, обеспечивая инактивацию свободных радикалов, образующихся в зоне воспаления и за ее пределами при инфекционно-воспалительном процессе. Другая группа белков острой фазы – С-реактивный белок, лактоферрин, комплемент – оказывает антимикробное действие [11].

И, наконец, усиление продукции прокоагулянтных и антикоагулянтных факторов в комплексе метаболических проявлений синдрома системного воспалительного ответа оказывает регулирующее воздействие на коагуляционный потенциал крови.

Практически все вышеуказанные цитокины, особенно ИЛ-1 α , ИЛ-1 β , ФНО- α , обладают свойствами эндопирогенов, вызывая в ряде случаев внутриутробной инфекции развитие лихорадочной реакции.

ИЛ-1, продуцируемый в основном антигенстимулированными макрофагами, является центральным «провокатором» всей системы цитокинов. Последний индуцирует освобождение ИЛ-8, ИЛ-6, КСФ, а также фактора некроза опухоли (ФНО), которые, в свою очередь, обеспечивают развитие лейкоцитоза [11].

ФНО известен в виде 2 форм: ФНО- α – кахексин, вырабатываемый макрофагами, лимфоцитами, аденоцитами, тучными клетками, микроглией, а также ФНО- β -лимфоксина – продукта В-лимфоцитов [11,17,22].

При совместном действии ФНО и ИЛ-1 возможно развитие токсических эффектов на желудочно-кишечный тракт, они способны в больших концентрациях вызывать деструкцию гепатоцитов, блокировать мембранное пищеварение и перистальтику кишечника, провоцировать рвоту и понос, гиперкалиемию и ацидоз [25]. Длительное комплексное воздействие на организм ФНО и ИЛ-1 при их массивном освобождении может быть причиной летального исхода плода.

ФНО активно стимулирует продукцию различными клетками окислителей, в частности, оксид азота, при участии которого указанный

медиатор вызывает парез сосудов с падением артериального давления, способствует развитию ДВС-синдрома.

Биологическое действие на организм цитокинового каскада при инфекционно-воспалительном процессе подавляется системой ингибиторов. К ним относятся глюкокортикоиды и полипептидные тканевые ингибиторы ИЛ-1; в частности, гликопротеин 18 кД, ИЛ-10, трансформирующий фактор роста- β , аутоантитела к цитокинам и др.

Таким образом, характер системных метаболических и функциональных расстройств при инфекционно-воспалительном процессе, приводящем к внутриутробному инфицированию плода, в значительной мере определяется динамическим соотношением в крови и тканях матери и плода провоспалительного цитокинового каскада и их ингибиторов. Именно это соотношение определяет тяжесть системных расстройств функции различных органов, клинических проявлений и исход патологии.

Развитие комплекса системных функциональных и метаболических расстройств у матери и плода, а затем и у новорожденного определяется не только каскадом цитокиноопосредованных эффектов, но и стрессорным нейроэндокринным механизмом[14].

Под влиянием рефлексогенных стрессорных факторов инфекционных патогенных агентов, а также под воздействием цитокинов макрофагального, лимфоцитарного, мезенхимального происхождения возникает активизация гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы, усиливается продукция кортиколиберина, АКТГ, глюкокортикоидов, вазопрессина, катехоламинов. Активизация симпатoadреналовой системы, свойственная стрессорной ситуации различного происхождения, приводит к ишемии почек, активации ренин-ангиотензиновой системы, развитию гипертензии, отеков.

Увеличение содержания в крови при инфекционном стрессе контринсулярных гормонов - катехоламинов, глюкокортикоидов, глюкагона может вызывать соответствующие метаболические сдвиги, в частности, явления гипергликемии, гиперлипидемии, увеличения содержания в крови несбалансированной смеси аминокислот, глицерина. Глюкокортикоиды, глюкагон, паратгормон активизируют процессы глюконеогенеза, обеспечивая пополнение гликогена печени за счет неуглеводных субстратов. В то же время развивается гипергликемия в результате активации ферментов фосфорилазы и глюкозо-6-фосфатазы в печени под влиянием антагонистов инсулина[15].

Гормоны адаптации – АКТГ, глюкокортикоиды вызывают лизис лимфоидной ткани, индуцируют процесс апоптоза лимфоцитов, тем самым, усугубляя иммунодефицитное состояние беременных, подвергшихся воздействию инфекционного патогенного фактора. Кроме того, глюкокортикоиды в больших концентрациях проявляют минералокортикоидные свойства и в комплексе с альдостероном вызывают резкие нарушения водно-электролитного баланса, что приводит к задержке ионов натрия и воды в крови и тканях, усилению экскреции калия, формированию гипертензивного синдрома, отеков у матери.

Активация симпатoadреналовой системы при беременности, осложненной внутриутробным инфицированием плода, неизменно приводит к развитию тахикардии, повышению нейrogenного сосудистого тонуса, гипертензии, спазму периферических сосудов и комплексу метаболических сдвигов.

До настоящего момента остается в значительной мере невыясненным состояние процесса липопероксидации у беременных с внутриутробным инфицированием плода. Между тем, свободнорадикальное окисление является одним из универсальных механизмов повреждения клеток, закономерным процессом потенцирования патогенных эффектов возбудителей внутриутробной инфекции.

Инициация образования свободных радикалов возникает под влиянием различных факторов, но первостепенную роль в этом процессе играет гипоксия.

Как известно, гипоксия плода является одним из характерных признаков внутриутробного инфицирования. Между тем, в соответствии с данными литературы в условиях гипоксии плода очевидна возможность ступенчатого одноэлектронного восстановления молекул кислорода в условиях гипоксии плода, избыточного образования свободных радикалов, обеспечивающих универсальную дестабилизацию биологических мембран клеток.

В связи с этим нами на базе Перинатального центра г. Энгельса было изучено состояние процессов липопероксидации и состояния антиоксидантной системы в 2 группах беременных женщин – с нормальным течением беременности и осложненным внутриутробным инфицированием плода. Как оказалось, у женщин с внутриутробным инфицированием плода имела место выраженная активация процессов свободнорадикального окисления, о чем свидетельствует избыточное накопление в крови уровня МДА, триеновых конъюгатов по сравнению с таковыми показателями беременных с неосложненным те-

чением беременности. В то же время уровень диеновых конъюгатов не изменялся.

Касаясь функциональной значимости выявленного нами феномена накопления МДА следует отметить, что указанные метаболиты обладают способностью контролировать клеточное деление на стадии репликации ДНК, вызывать повышение проницаемости биологических мембран и сосудистой стенки, нарушение коагуляционно-реологических свойств крови. В связи с этим очевидна значимость выявленной нами закономерности активации процессов липопероксидации у беременных группы риска по ВУИ плода в механизмах нарушения маточно-плацентарного кровотока, приводящих к трансплацентарному проникновению инфекционных агентов в кровотоки плода и его инфицированию.

Свободные радикалы, как известно, обладают исключительной реактогенностью в отношении сульфгидрильных групп клеток различных органов и тканей, вызывая их окисление и инактивацию. В связи с этим было проведено исследование содержания в эритроцитах белковых и небелковых сульфгидрильных групп. Как показали результаты проведенного исследования у беременных основной группы имело место выраженное снижение уровня сульфгидрильных групп белковых и небелковых компонентов эритроцитов. Указанный факт делает очевидной возможность инактивации ферментов и дезорганизации структур белков различных органов и тканей, поскольку используемый нами объект исследования – эритроциты имеют стереотипную структуру мембран клеток макроорганизма.

Резюмируя вышеизложенные данные в целом, следует заключить, что развитие инфекционно-воспалительного процесса в урогенитальном тракте беременной, а также экстрагенитальная патология инфекционной природы, приводят не только к локальным альтеративно-некротическим реакциям, расстройствам микроциркуляции, но и к системным цитокин- и гормоноопосредованным функциональным и метаболическим сдвигам. Последние носят, с одной стороны, компенсаторно-приспособительный характер, а с другой стороны, при чрезмерной продукции гормонов адаптации, цитокинов развивается комплекс реакций дезадаптации. Следует отметить, что характер клинических проявлений внутриутробного инфицирования плода определяется не только воздействием токсических и ферментных факторов патогенности возбудителей, но и степенью выраженности иммунодефицита матери и плода, гормональным и цитокиновым дисбалансом, а также индуцируемыми этими патогенетическими факторами системными и регионарными расстройствами гемодинамики,

гемореологии, гемостаза, микроциркуляции. Вышеуказанные изменения приводят к развитию циркуляторной, тканевой гипоксии матери и плода. Описанные сдвиги гомеостаза обеспечивают включение новых неспецифических механизмов развития патологии, в частности активацию процессов свободно-радикального окисления и усиление альтеративно-некротических сдвигов в тканях матери и плода при его внутриутробном инфицировании.

ЛИТЕРАТУРА

1. Абелев Г.И. Воспаление. Соровский образовательный журнал, 1996, №10, с 28-32
2. Бандажевский Ю.И. Роль бактериальных липополисахаридов в провоцировании иммунного конфликта в системе мать-плод// Архив патологии.-1989.-№5.-с.77-80
3. Башмакова М.А., Савичева А.М. «Особенности акушерских инфекций». Вестник российской ассоциации акушерства и гинекологии., 1997, № 3, с. 79-81.
4. Бондаренко М.В. Факторы патогенности бактерии и их роль в развитии инфекционного процесса// Микробиология, эпидемиология и иммунобиологии.- 1999.-№5.-с.34-35
5. Броун Р. Сепсис и септический шок. Актуальные проблемы анестезиологии и реаниматологии. Освежающий курс лекций /Пер. с англ. и нем. /Под ред. проф. Э. В. Недашковского. - Архангельск-Тромсе, 1995. - С. 140-145.
6. Вельтищев Ю.Е., Ермолаев М.В., Ананенко А.А. Обмен веществ у детей.-М.: Медицина, 1983.-184с.
7. Вертиев Ю.В. Токсин-опосредованная обусловленность инфекционных заболеваний //ЖМЭИ-1987.-№3.-С.86-93
8. Воспаление. Руководство для врачей/ Под ред. В.В. Серова, В.С. Паукова.-М.: Медицина, 1995.-640с.
9. Глуховец Н.Г. «Значение патофизиологического исследования последа в диагностике внутриутробного инфицирования новорожденных» // Материалы научного форума «Новые технологии в акушерстве и гинекологии», М., 1999, с. 233 .
10. Гуревич П.С. Барсуков В.С. Иммунологические аспекты сепсиса у детей раннего возраста //Арх. патологии.- 1982.-вып.3.-с.74-75
11. Зайчик А.Ш., Чурилов Л.П. Основы общей патологии. Часть 1,3. Основы общей патофизиологии.-СПб., 1999.- ЭЛБИ, 624с.
12. Кулаков В.И., Ванько Л.В., Гуртовой Б.Л. и др. «Иммунологические аспекты репродуктивного здоровья: материалы симпозиума», М., 1992, с. 7.

13. Лазюк Г.И. Общие данные о патологических процессах пренатального периода // в кн.: Патологическая анатомия болезней плода и ребенка / Ред. Г.Е. Ивановская, Б.С. Гусман. • М.: Медицина, 1981. -Т.1. -С.5-9
14. Пшенникова М.Г. Феномен стресса. Эмоциональный стресс и его роль в патологии. Пат. физиология и эксп. терапия.-2000.-№2.-с.24-31
15. Рябов Г.А. Синдромы критических состояний. -М.: Медицина, 1994.-370 с.
16. Стефани Д.В., Вельтищев Ю.Е. Иммунология и иммунопатология детского возраста / Руководство для врачей. – М., 1996. – 384с.
17. Чеснокова Н.П., Моррисон В.В., Брилли Г.Е., Михайлов А.В., Архангельский А.В. и др. Типовые патологические процессы. Саратов: издательство СГМУ, 2001.-320 с.
18. Цинзерлинг А.В. Современные инфекции. Пат. анатомия и вопросы патогенеза. – С-Пб.: Сотис. 1993. – 362с.
19. Buttenshoen K., Fleishmann W., Haupt U. et al. Translocation of endotoxin and acute-phase proteins in molleolar fractures// J/ Trauma. -2000. - Vol.48. -№2. -P.241-245
20. Crane, J. M. G., Armson, A., Dodds, L., Feinberg, R. F., Kennedy, W. & Kirkland, S. A. (1999) Risk scoring, fetal fibronectin and bacterial vaginosis to predict preterm delivery. *Obstet. Gynecol.* 93: 517–522.
21. Deorari, A. K., Broor, S., Maitreyi, R. S., Agarwal, D., Kumar, H., Paul, V. K. & Singh, M. (2000) Incidence, clinical spectrum, and outcome of intrauterine infections in neonates. *J. Trop. Pediatr.* 46: 155–159.
22. Johnson C., Cook C., Furmanski P. // *Exp.Hematol.* , 1990. Vol.18, p.109-113.
23. Vertiev IuV, Liaiman ME, Ugriumova GA, Sergeeva TI. Detection of toxin-producing pathogenic bacterial strains by polymerase chain reaction *Klin Lab Diagn.* 2000 Aug;(8): 46-50.
24. Vertiev IuV. Bacterial toxins: their biological essence and origin *Zh Mikrobiol Epidemiol Immunobiol.* 1996 May-Jun;(3): 43-6.
25. Yuan Q., Zhao F., Chung,S.W. et al. Dominant negative down- regulation of endotoxin – induced tumor necrosis factor-alpha production by Lpsd/ Ran//*J.Proc. Natl. Acad. Sci. USA.*- 2000.- №7.-p.324-330

Modern representations about etiology, risk factors, patogenezise intra-uterine intrauterine fetal infection

Message 3

Features of dynamic interaction of specific and unspecific mechanisms of protection and damage during development intra-uterine intrauterine fetal infection

Kolyachenko E.S., Mikhailov A.V., Chesnokova N.P.

The analysis of literature data and the results of our clinical observations gives the evidence about the important role of hormonal dysbalance and pro-inflammatory cytokines' production intensification not only in the mechanisms of local vascular and tissue alteration development in the inflammation region, but also in systemic metabolic shifts in intrauterine fetal infection. In intensifying cytopathogenic agents of intrauterine fetal infection, activation of lipoperoxidation processes in also of great importance.