

# Синдром системної запальної реакції плода (Клінічна лекція)

**С.І. Жук, О.Д. Щуревська**

Національний університет охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, м. Київ

У статті висвітлено проблему синдрому системної запальної реакції плода (ССЗРП) на сучасному етапі. Даний термін введено в клінічну практику для описання системної активації вродженої або набутої імунної системи плода. ССЗРП може виникати у відповідь на інфекцію або запальний процес та залежно від виду імунних реакцій поділяється на два типи. ССЗРП I і II типів є різними клінічними синдромами і відповідають гострому і хронічному запальному процесам.

Описано основні патофізіологічні механізми та клінічні особливості різних варіантів ССЗРП. Плоди з даним синдромом мають ознаки поліорганного ураження. Наслідками ССЗРП є високий рівень ускладнень у новонароджених: сепсис, вроджена пневмонія, внутрішньошлунково-кровоносна кровотеча, перивентрикулярна лейкомаляція, дитячий церебральний параліч, нейросенсорна туговухість, некротичний ентероколіт та ін. Представлено детальний опис ураження органів та систем плодів при ССЗРП. У подальшому житті такі діти мають ризик виникнення віддалених ускладнень. Також даний синдром може бути причиною випадків нез'ясованої антенатальної загибелі плода.

Лабораторні діагностичні критерії ССЗРП I типу включають в себе підвищення рівня інтерлейкіну-6 та реагентів гострої фази. Патогістологічно виявляють ознаки фунікуліту або хоріонічного васкуліту.

Маркером ССЗРП II типу є хемотаксичний хемокін CXCL10, який моделює материнське антифетальне відторгнення. У статті представлено базові механізми імунної відповіді при ССЗРП. При даному типі патології патогістологічно визначають хронічні запальні ураження плаценти (хронічний хоріоамніоніт, вліт невстановленої етіології, хронічний децидуїт).

**Ключові слова:** вагітність, плід, новонароджений, запалення, сепсис, синдром системної запальної реакції плода, інтерлейкін, фунікуліт.

## The Fetal Inflammatory Response Syndrome (Clinical lecture)

**S.I. Zhuk, O.D. Shchurevska**

The article highlights the problem of fetal inflammatory response syndrome (FIRS) in modern conditions. This term has been introduced into the clinical practice to describe the systemic activation of the innate or acquired immune system of the fetus. FIRS can occur in response to infection or inflammation and is divided into two types depending on the type of immune response. FIRS I and II types are different clinical syndromes and correspond to acute and chronic inflammatory processes.

The main pathophysiological mechanisms and clinical features of different variants of FIRS are described. Fetuses with this syndrome have signs of multiorgan damage. The consequences of FIRS are a high rate of complications in newborns: sepsis, congenital pneumonia, intraventricular hemorrhage, periventricular leukomalacia, cerebral palsy, neurosensory deafness, necrotic enterocolitis and others. The detailed description of fetal organs and systems damage by FIRS is presented. In further life, such children are at risk of long-term complications. This syndrome can also be the cause of unexplained antenatal fetal death.

Laboratory diagnostic criteria for FIRS type I include elevated levels of interleukin-6 and acute phase reagents. Histologically there are the signs of funiculitis or chorionic vasculitis.

The marker of FIRS type II is the chemotactic chemokine CXCL10, which simulates maternal antifetal rejection.

The article presents the basic mechanisms of the immune response in FIRS. In this type of pathology there are chronic inflammatory lesions of the placenta which are determined by histological study (chronic chorioamnionitis, vilitis of unknown etiology, chronic deciduitis).

**Keywords:** pregnancy, fetus, newborn, inflammation, sepsis, fetal inflammatory response syndrome, interleukin, funiculitis.

## Синдром системной воспалительной реакции плода (Клиническая лекция)

**С.И. Жук, О.Д. Щуревская**

В статье освещена проблема синдрома системной воспалительной реакции плода (ССВРП) на современном этапе. Данный термин введен в клиническую практику для описания системной активации врожденной или приобретенной иммунной системы плода. ССВРП может возникать в ответ на инфекцию или воспалительный процесс и в зависимости от вида иммунных реакций делится на два типа. ССВРП I и II типов являются разными клиническими синдромами и соответствуют острому и хроническому воспалительным процессам.

Описаны основные патофизиологические механизмы и клинические особенности разных вариантов ССВРП. Плоды с данным синдромом имеют признаки полиорганного поражения. Последствиями ССВРП являются высокий уровень осложнений у новорожденных: сепсис, врожденная пневмония, внутрижелудочковое кровоизлияние, перивентрикуляр-

лярная лейкомаляція, детский церебральный паралич, нейросенсорная тугоухость, некротический энтероколит и т.д. Представлено подробное описание поражения органов и систем плодов при ССВРП. В дальнейшей жизни такие дети имеют риск возникновения отдаленных осложнений. Также данный синдром может являться причиной случаев невыявленной антенатальной гибели плода.

Лабораторные диагностические критерии ССВРП I типа включают повышение уровня интерлейкина-6 и реагентов острой фазы. Патогистологически обнаруживают признаки фуникулита или хорионического васкулита. Маркером ССВРП II типа является хемотаксический хемокин CXCL10, моделирующий материнское антифетальное отторжение. В статье представлены базовые механизмы иммунного ответа при ССВРП. При данном типе патологии патогистологически определяются хронические воспалительные поражения плаценты (хронический хориоамнионит, villitis non-specific etiology, хронический децидуит).

**Ключевые слова:** беременность, плод, новорожденный, воспаление, сепсис, синдром системной воспалительной реакции плода, интерлейкин, фуникулит.

Синдром системної запальної реакції плода (ССЗРП) – системна активація імунної системи плода у відповідь на внутрішньоутробну інфекцію чи запальний процес. Супроводжується високим рівнем тяжкої неонатальної захворюваності (наприклад, респіраторний дистрес-синдром, неонатальний сепсис, пневмонія, бронхолегенева дисплазія, нейросенсорна тугоухість, внутрішньошлуночковий крововилив (ВШК), перивентрикулярна лейкомаляція (ПВЛ), дитячий церебральний параліч (ДЦП), некротичний ентероколіт (НЕК) та ін.) і смертності [1, 2, 3].

За міжнародною класифікацією хвороб кодується Р 02.70.

Термін «ССЗРП» запропонували у 1998 р. R. Gomes та співавтори для плодів із ризиком розвитку інтраамніотичної інфекції під час передчасних пологів і при передчасному розриві плодових оболонок, у яких суцільно спостерігалися:

- 1) короткий інтервал до початку пологової діяльності;
- 2) більш висока захворюваність новонароджених;
- 3) ураження багатьох органів, включаючи систему кровотворення, імунну систему, тимус, серце, надниркові залози, шкіру, легені, мозок, нирки і кишечник [4].

Надалі ознаки зазначеного патологічного стану були описані і при доношеній вагітності, при стерильному внутрішньоутробному запаленні, алоїмунізації (резус-конфлікт), у новонароджених з активними аутоімунними розладами та ін. [5].

Даний термін було введено за аналогією до синдрому системної запальної відповіді (ССЗВ) у дорослих, але з іншими діагностичними критеріями, оскільки загальноприйняті клінічні критерії ССЗВ (лихоманка, частота дихання, лейкоцитоз) неможливо визначити до народження і вони виявились непридатними для плода (за винятком частоти серцевих скорочень) [6].

Розуміння молекулярних основ ССЗРП на сьогодні залишається дещо складним, хоча вже встановлено, що внутрішньоутробна інфекція/запалення призводять до підвищення рівня цитокінів і хемокинів. Вони запускають різні імунні механізми, відповідно до яких виділяють ССЗРП двох типів. ССЗРП I і II типів є різними клінічними синдромами і відповідають гострому і хронічному запальному процесам.

Патогенез ССЗРП I типу характеризується активацією імунної відповіді господаря, включаючи функцію нейтрофільних гранулоцитів і моноцитів, разом із прозапальним цитокіновим штормом і зниженням ре-

гуляції Т-клітинних процесів. Імунна відповідь в основному зумовлюється моноцитами, макрофагами та нейтрофільними гранулоцитами. Основний медіатор реакції господаря на інфекцію та пошкодження тканин, який відіграє головну роль у захисних механізмах гострої фази і є маркером ССЗРП I типу, – інтерлейкін-6 (IL-6) [2, 6].

Це цитокін з широким спектром біологічної активності, що продукується макрофагами, Т-клітинами та В-клітинами. Він активує Т-клітини та клітини-кілери (NK-клітини), стимулює проліферацію та синтез імуноглобулінів В-клітинами.

Описано кореляційний зв'язок між підвищеним рівнем IL-6 у плазмі плода та спектром тяжких неонатальних захворювань і смерті.

ССЗРП II типу відповідає хронічній запальній відповіді по типу відторгнення напівалотранспланта-ту плода, що включає порушення транскриптів HLA. Він характеризується унікальною зміною профілю цитокінів у периферійній крові з підвищенням рівня Т-клітинного хемотаксичного цитокіну CXCL10 (маркер ССЗРП II типу), що моделює материнське антифетальне відторгнення через активацію та потенціювання реакції Т-хелперів, володіє прозапальними та антиангіогенними властивостями. Це так зване «стерильне запалення» [7].

Цитокіни можна визначати в амніотичній рідині, пуповинній крові, крові новонародженого, і вони дозволяють визначити наявність та інтенсивність внутрішньоамніотичної чи плодової запальної реакції на основі одного аналізу.

**Патофізіологічні і клінічні особливості ССЗРП I типу.** Характер імунної відповіді господаря визначає не тільки прогноз щодо видужування, а й вторинних ускладнень, захворюваності та смертності. Імунологічна відповідь при ССЗРП є динамічним процесом і включає в себе прозапальні та протизапальні реакції.

Початкова концепція полягала в тому, що спочатку розвивається синдром компенсаторної протизапальної реакції, який надалі призводить до синдрому поліорганної недостатності. Це навіть може призвести до летального результату (пов'язаний з надмірною запальною відповіддю).

Також встановлено важливість протизапальної реакції, яка призводить до прогресуючої імуносупресії та схильності до вторинної інфекції або навіть до реактивації прихованих інфекцій. Рання прозапальна фаза пояснюється переважно активністю вродженої імунної системи, тоді як контрімунна відповідь пояснюється

дисрегульованою адаптивною імунною системою: це, ймовірно, є надмірним спрощенням складної природи еволюції та взаємодії різних компонентів імунної системи. Але концептуальна основа протизапальної реакції у новонароджених є досить важливою, оскільки вона може пояснити, чому у деяких новонароджених із ССЗРП спостерігається клінічне покращення, а потім – неонатальний сепсис з пізньою маніфестацією.

Основним тригером ССЗРП І типу вважається інфекційний процес. Проте під час вагітності може розвинути запальний процес без встановленого мікробного (вірусного) етіологічного чинника, субклінічна інфекція або наявні внутрішньоутробні мікроорганізми без запального процесу (посіви навколоплідних вод демонструють мікробну інвазію амніотичної порожнини у 20–60% жінок з передчасними пологами до 28 тиж гестації та у 10–25% на 28–32 тиж вагітності) [8, 9].

Справжня частота мікробної інвазії плода під час вагітності не відповідає частоті запального процесу і є вищою, ніж повідомляється в літературі. Причин для цього багато (наприклад, бактеріємія може не бути безперервною в неонатальний період; розмір посівного матеріалу може бути невеликим, що призводить до високого рівня негативних посівів крові; відсутність виявлення навіть найбільш поширених мікроорганізмів – генітальних мікоплазм може свідчити про те, що посіви на ці організми потребують спеціальних середовищ, а такі посіви зазвичай не проводять у відділеннях інтенсивної терапії новонароджених).

У цілому спостерігається методологічна складність обстеження плодів і низька чутливість лабораторних методів дослідження, які використовуються для встановлення діагнозу (мікробіологічні, молекулярні). Лише використання глибокого секвенування дозволяє виділити справжній мікробіологічний ландшафт навіть у «стерильному» внутрішньоутробному просторі і є найбільш точним методом дослідження, проте недостатнім у загальній клінічній практиці [10, 11].

З іншого боку, виявлення мікроорганізмів не завжди відповідає запальному процесу. Це може бути пов'язане з тим, що вони знаходяться під контролем імунної системи і не мають негативних наслідків для матері і плода. Тільки у випадку дисбалансу внаслідок їхнього неконтрольованого розмноження чи вторгнення більш агресивних штамів виникає запальна реакція [9].

Ступінь запалення (легкого чи тяжкого) класифікується за концентрацією ІЛ-6. Клінічно значущою концентрацією даного аналіта є рівень 11 пг/мл. Саме його рівень корелює із рівнем перинатальної захворюваності та смертності [12].

Е. Ozalkaya та співавторами описано клінічні результати різних концентрацій ІЛ-6 у пуповинній крові недоношених немовлят із ССЗРП:

- > 37,7 пг/мл – смерть плода,
- > 26,7 пг/мл – респіраторний дистрес-синдром плода,
- > 17,5 пг/мл – поліорганна недостатність [13].

Шляхами проникнення мікроорганізмів до внутрішньоутробного плода є висхідний, гематогенний,

трансплацентарний та ятрогенний. Мікробна інвазія плода може уражувати всі органи і системи плода. Мікроорганізми при цьому здійснюють як прямий вплив, так і опосередкований – їх розпізнають Toll-подібні рецептори (TLR), що надалі може індукувати продукування факторів транскрипції і спричинювати локалізовану (а згодом – системну) запальну реакцію [4, 14].

Плоди, а згодом – і новонароджені, із ССЗРП І типу мають ознаки мультисистемного ураження.

1. *Тимус* – один з головних органів, що бере участь у розвитку імунної системи плода, у якому виникають структурні, функціональні та імунологічні зміни.

У новонароджених із ССЗРП розміри тимуса корелюють з тривалістю гострого захворювання та з відсотком лімфоцитів у периферійній крові. Розміри тимуса плода (відповідно до номограм, скоригованих відповідно до терміну вагітності) пов'язані із тяжкістю внутрішньоутробної інфекції. Сонографічні розміри тимуса плода менше 5-го перцентиля є одним з антенатальних маркерів ССЗРП [15, 16].

2. *Селезінка* – вторинний лімфоїдний орган, що бере участь в імунологічних процесах, фільтрації мікроорганізмів та аномальних клітин, кровотворенні, очищенні еритроцитів. При ССЗРП І типу ще на антенатальному етапі неінвазивно можна встановити ознаки системного запалення. У нормі селезінкова вена має непультівну доплерівську форму. При ССЗРП визначається пульсвний кровотік у селезінковій вені плода внаслідок підвищення внутрішньоселезінкового тиску, у разі порушення дренажу селезінки у лімфатичну циркуляцію, спричиненого мікробами [6].

3. *Система крові* характеризується вищою медіаною загальної кількості лейкоцитів і нейтрофільних гранулоцитів. Нейтрофільні гранулоцити є частиною вродженої імунної системи і відіграють важливу роль у гострій запальній відповіді та захисті господаря від інфекції – більше 2/3 плодів із ССЗРП мають нейтрофілію, тоді як нейтропенія спостерігається лише у 4,8%. Ці механізми опосередковуються колонієстимулювальним фактором гранулоцитів (G-CSF). Фетальна інфекція зумовлює підвищення G-CSF і мобілізацію нейтрофільних гранулоцитів з кісткового мозку, що призводить до нейтрофілії плода, але надалі запас нейтрофільних гранулоцитів у цих плодів виснажується, і виникає нейтропенія [11, 17].

При ССЗРП не спостерігається значних змін концентрації гемоглобіну, кількості тромбоцитів, лімфоцитів, моноцитів, базофільних гранулоцитів або еозинофілів, рН газів пуповинної крові та РаО<sub>2</sub>, гіпоксії та метаболічного ацидозу [1, 3].

У деяких новонароджених з високим ризиком запального процесу визначають більш високу концентрацію еритроцитів, що може бути наслідком прямого впливу ІЛ-6 чи опосередкованого через еритропоетин.

Еозинофілія може бути рідкісним компонентом гострої запальної відповіді в цілому. Її діагностують при ССЗРП у недоношених дітей, що пов'язано з незрілістю імунної системи у них. Значення запальної реакції плода з переважанням еозинофілії проти нейтрофілії вивчено недостатньо, проте може бути пов'язане з си-

нергією між передчасними пологами як фактором ризику виникнення астми у подальшому [18].

4. *Головний мозок.* Внутрішньоутробна інфекція/запалення є причетним до розвитку ПВЛ, що надалі призводить до рухових і когнітивних порушень у немовляти, ДЦП, розладів аутичного спектра (РАС) та ін. [19].

Запальний процес у II триместрі може порушити міграцію молодих постмітотичних нейронів із зони шлуночків до неокортексу. Руйнування існуючих нейронів або втручання у міграцію або розвиток нових нейронів призводить до аберантного розвитку кори, аномального розвитку мозку з подальшими когнітивними та поведінковими порушеннями. Наявність незрілих олігодендроцитів і амебоїдної мікроглії в ділянці білої речовини мозку у кінці II триместра може зумовити підвищену вразливість мозку до будь-яких патологічних процесів [20, 21].

Прозапальні цитокини, якщо вони діють в період «вікна чутливості» нейророзвитку, можуть справляти такі ефекти:

- пряме пошкодження олігодендроцитів і нейронів;
- опосередковане пошкодження через активацію клітин мікроглії у шляхах білої речовини (вони зазвичай наявні під час розвитку для ремоделювання та росту). Активована мікроглія запускає каскад вивільнення прозапальних цитокинів та вільних радикалів, які пошкоджують оточуючі клітини;
- поєднання як прямої і вторинної індукції загибелі нейронних клітин через активовану мікроглію та астроцити. При цьому компонент мікрогліальної активації може зберігатися протягом певного періоду часу, що призводить до тривалого нейрозапалення, як це спостерігається у пацієнтів з РАС та ПВЛ;
- підвищення проникності гематоенцефалічного бар'єра плода;
- необоротне перинатальне ураження мозку [20].

5. *Легені.* Амніотична рідина вдихається плодом і досягає дихальних шляхів ще внутрішньоутробно, що продемонстровано за допомогою кольорового доплерівського ультразвукового зображення. Уроджена пневмонія, яку часто діагностують у випадках антенатальної загибелі плода, є вторинною щодо аспірації плодом мікроорганізмів. У мертвонароджених в альвеолах патогістологи виявляють меконій, що свідчить про те, що амніотична рідина може досягати альвеол.

Трахеобронхіальна рідина, отримана від новонароджених через ендотрахеальну трубку, встановлену незабаром після народження, часто демонструє наявність лейкоцитів і мікроорганізмів у пацієнтів, уражених внутрішньоамніотичною інфекцією. Найпоширенішими наслідками внутрішньоутробного запалення / інфекції є респіраторний дистрес-синдром плода (ранній захисний ефект) та високий ризик виникнення бронхолегеневої дисплазії (БЛД), астми, хронічних захворювань легень у подальшому [5].

Вплив мікробних продуктів та внутрішньоамніотичного запалення на легені плода має два основних ефекти: прямий пошкоджувальний вплив на легені та прискорення зрілості легень плода, що сприяє вижи-

ванню у контексті передчасних пологів. Комплексні клінічні дослідження впливу мікробних продуктів і прозапальних цитокинів на розвиток легень плода виявили, що запальне стимулює синтез білка сурфактанта і паралельно впливає на розвиток легень в очікуванні передчасних пологів як підготовка до «порятунку через народження».

Прискорення зрілості легень супроводжується різними змінами в анатомії легень (наприклад, зменшення кількості альвеол, порушення мікросудинного розвитку та потовщення стінок артерійол, що в сукупності нагадують зміни, які надалі спостерігаються у немовлят з бронхолегеневою дисплазією). Отже, короткочасне збільшення зрілості легень сприяє розвитку хронічного захворювання легень [17, 18].

Цікаво, що у плодів з інтраамніотичною інфекцією як захисний механізм часто різко зменшується кількість «дихальних рухів» плода, що може знизити ймовірність проникнення бактерій у легені.

6. *Шкіра.* Найчастішими проявами ССЗРП у плода є вроджений фетальний дерматит як місцева реакція на мікробні продукти або медіатори запалення. При більш детальному обстеженні визначають типові ознаки дерматиту:

- запальний інфільтрат, що складається в основному з CD15<sup>+</sup>-нейтрофільних гранулоцитів, CD3<sup>+</sup>-Т-лімфоцитів і CD68<sup>+</sup>-гістіоцитів;
- надмірна експресія цитокинів (IL-1 $\alpha$ , TNF- $\alpha$  і IL-8), антимікробних пептидів (дефензини 2 і 3 людини);
- надмірна експресія TLR-2 в епідермісі [5].

7. *Серце.* Може виникати порушення серцевої діяльності у результаті комбінації систолічної та діастолічної дисфункції, яку спочатку пов'язували з наявністю циркулюючих факторів, що пригнічують функцію міокарда, а надалі – з прямим впливом прозапальних цитокинів (TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$  та IL-6). Картина депресії міокарда характеризується розширенням лівого шлуночка, зниженням фракції викиду лівого шлуночка та нормальним або підвищеним серцевим індексом. При КТГ може визначитися підвищення базальної ЧСС плода, більша кількість епізодів низької варіації та більша кількість короткочасних варіацій [22].

Установлено, що концентрація IL-6 у пуповинній крові обернено корелює із систолічним, середнім і діастолічним артеріальним тиском. Наявність ССЗРП пов'язують зі змінами серцевого викиду правого шлуночка, що супроводжується більш низьким системним судинним опором. Ці гемодинамічні аномалії роблять головний мозок цих немовлят більш уразливим до пошкодження, тим самим підтверджуючи важливість залучення мультисистемних органів у патофізіології неонатальних ускладнень.

8. *Кишечник* – може піддаватися впливу мікроорганізмів і медіаторів запалення при заковтуванні навколоплідних вод. ССЗРП є фактором ризику виникнення некротичного ентероколіту внаслідок порушення функції кишечного бар'єра та імунної дисфункції.

Одним з загальноприйнятих тверджень є те, що меконіальні навколоплідні води є ознакою внутрішньоутробної гіпоксії плода. Проте така рідина часто міс-

тять бактерії, бактеріальні ендотоксини, а також високі концентрації медіаторів запалення (IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$ , IL-8, фосфоліпаза-A2). Е. Jung зі співавторами припускають, що меконіальні навколоплідні води у деяких випадках можуть бути ознакою прискороного кишкового транзиту – діареї плода [5].

У випадку синдрому меконіальної аспірації теж суттєву роль відіграє ССЗРП. Меконій, який володіє прозапальними властивостями, у випадку його антенатальної аспірації на тлі запального процесу у легенях плода спричиняє синдром аспірації меконію. Крім того, підвищені концентрації С-РБ, лейкопенія і нейтропенія у неонатальній крові визначають прогноз тяжкості синдрому аспірації меконію.

9. *Печінка* бере участь в реакціях плода на внутрішньоутробну інфекцію багатьма шляхами:

- значне збільшення печінкового кровотворення та мієлопоезу плода протягом II триместра, позаяк під час внутрішньоутробного розвитку плода кровотворення відбувається переважно у печінці плода з подальшою локалізацією у кістковому мозку;
- активація клітин Купфера (макрофаги, що вистилають печінкові синусоїди, які здатні розпізнавати та фагоцитозувати широкий спектр бактерій, а також імунні комплекси з підвищенням продукування ними цитокінів (IL-6, IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$ );
- збільшення кількості CD3<sup>+</sup>-Т-лімфоцитів, а також мРНК IL-1 $\beta$  і TNF- $\alpha$  у печінці;
- порушення функції печінки в неонатальний період;
- метаболічні порушення, включаючи підвищення концентрації загального холестерину в плазмі пуповини, ліпопротеїнів високої щільності, ліпопротеїнів низької щільності і тригліцеридів та ін. [23].

10. *Нирки* – орган-мішень ССЗРП. Установлено взаємозв'язок між об'ємом амніотичної рідини та внутрішньоутробним запаленням. Олігогідрамніон, пов'язаний із ССЗРП, супроводжується більш високими концентраціями IL-6 в плазмі пуповини при народженні і навколоплідних водах (IL-6, IL-1 $\beta$  і TNF- $\alpha$ ). Олігурія плода у даному випадку може бути внаслідок прениркової недостатності (гіпоперфузії у результаті перерозподілення кровотоку від нирок для забезпечення адекватного кровотоку до критичних органів і підвищення ефективності використання кисню) або ренальної недостатності (запальний процес з інфільтрацією паренхіми).

Запалення може спричинювати порушення функції нирок (більш високі концентрації азоту сечовини у сироватці крові новонароджених, що такі корелюють з рівнем IL-6, підвищення концентрації мікроальбуміну в сечі, співвідношення мікроальбумін:креатинін і натрію та ін.), а також структурні зміни у формі зменшення кількості нефронів, низької щільності клубочків та ін.

11. *Очі*. Системне запалення може бути причиною народження недоношеної (незрілої) дитини як фактор ризику виникнення ретинопатії недоношених. Проте одночасно може бути і її потенціовальним фактором

внаслідок системної дії цитокінів або цереброваскулярних факторів порушення зору.

12. *Вуха*. Y.J. Shim зі співавторами встановили, що підвищений рівень IL-6 у плазмі пуповини та високі концентрації С-РБ у ранній неонатальний період значною мірою пов'язані з невдачею неонатального скринінгового тесту на слух. Вони можуть бути залучені до патофізіологічного механізму втрати слуху у недоношених дітей. Припускають, що оптимальний час для терапевтичних стратегій (наприклад, антимікробна терапія для профілактики та лікування інфекцій плода), призначених для запобігання втраті слуху у недоношених дітей, може бути до пологів [24]. Мікробна інвазія або запалення середнього вуха у пацієнтів з внутрішньоамніотичним запаленням/інфекцією, нейтрозапаленням або їхньою комбінацією може призвести до сенсорно-нейронної втрати слуху.

13. *Щитоподібна залоза*. У частини новонароджених із ССЗРП визначається транзиторна гіпотирезинемія (зниження сироваткових концентрацій Т4 і Т3, низький або нормальний рівень ТТГ), яка пов'язана з апоптозом клітин щитоподібної залози.

14. *Плацента* при ССЗРП I типу. За класифікацією Redline та ін., гострі запальні ураження плаценти поділяють на дві категорії: «запальна реакція матері» та «запальна реакція плода». Децидуальна оболонка має материнське походження, тоді як хоріоамніотичні оболонки та ворсинкове дерево мають фетальне походження. Тому нейтрофільне запалення екстраплацентарних мембран або хоріонічної пластинки має материнське походження, і його не слід сприймати як ознаку запалення плода [15].

Запалення пуповинних судин (*гострий фунікуліт*) та/або запалення судин хоріона (*хоріонічний васкуліт*) відповідають гістологічному аналогу ССЗРП I типу і корелюють з концентрацією IL-6 у плазмі плода >11 пг/мл.

Визначають три стадії фунікуліту:

- 1-а стадія – амніотропна міграція фетальних нейтрофільних гранулоцитів у стінку м'язового шару пуповинної вени (флебіт);
- 2-а стадія – артеріїт;
- 3-я стадія – некротичний фунікуліт з інфільтрацією желе Уортона (концентричне периваскулярне поширення дегенерованих нейтрофільних гранулоцитів) [19].

Виявлення тромбів також розглядають як серйозне запалення плода.

Стінка вени більш схильна до прозапальної реакції, ніж артерії, це і пояснює таку стадійність запального процесу. Гострий фунікуліт починається з множинних дискретних вогнищ уздовж пуповини, які потім зливаються при прогресуванні запалення. Вважається, що хемотаксичний градієнт, що залучає нейтрофільні гранулоцити з просвіту пупкових судин у желе Уортона, залежить від підвищеної концентрації хемокінів в амніотичній рідині. Тяжкість фунікуліту корелює з концентрацією IL-6 у плазмі плода (показник тяжкості ССЗРП) та амніотичній рідині (показник інтенсивності внутрішньоамніотичної запальної відповіді) [15].

Хоріонічний васкуліт є запаленням судин на верхній хоріонічній пластинці плаценти (нейтрофільна інфільтрація ворсин хоріона під трофобластичною мембраною).

Гострий віліт свідчить про гостру інфекцію плода з серйозними наслідками для плода, включаючи фетальний сепсис і смерть.

**Патофізіологічні і клінічні особливості ССЗРП II типу** пов'язують з материнським антифетальним відторгненням, не пов'язаним із запальним процесом. Характеризується підвищеною концентрацією цитокіну CXCL10 (Т-клітинний хемокінний ліганд) в амніотичній рідині і хронічними запальними ураженнями плаценти (хронічний хоріоамніоніт, віліт невстановленої етіології (ВНЕ), хронічний децидуїт) як алоїмунна реакція [7].

Плід і плацента є напівалотрансплантатами для материнського організму. Основою успішного виношування вагітності є стан «антигенспецифічної несприйнятливості», яка характеризується імуносупресією на батьківські антигени плаценти і /або плода. Імунні відповіді матері на гаплоідентичний плід під час гестації є контрольованими і дають можливість рости і розвиватись потомству.

При зриві імунологічної толерантності материнські лімфоцити проникають в тканину плода (хоріальні мембрани при хронічному хоріоамніоніті, ворсинчасте дерево при ВНЕ і базальну пластинку плаценти при хронічному децидуїті), виникає відторгнення трансплантата, його функціональна недостатність, яка під час вагітності стає патогенетичним механізмом формування великих акушерських синдромів, а також патології плода. Спостерігається підвищена частота даної патології при повністю алогенних вагітностях – використання донорських яйцеклітин [19].

Аntenатальна загибель плода у контексті материнського антифетального відторгнення, особливо у випадках нез'ясованої загибелі плода, вважається найбільш серйозним його проявом. Середня концентрація CXCL10 (хемокіну відторгнення трансплантата) становить 2,9 нг/мл (> ніж 95-й центиль при нормальному перебігу вагітності). Підвищену кон-

центрацію AF CXCL10 виявляли у 60% пацієток із загибеллю плода [25].

Під час патогістологічного дослідження плаценти при антенатальній загибелі плода та невиношування вагітності визначають віліт невстановленої етіології, хронічний децидуїт з плазматичними клітинами, хронічний хоріоамніоніт та ін.

Невиношування вагітності – переважає імунна відповідь типу Th1. Під час патогістологічного дослідження можуть визначати хронічний децидуїт з інфільтрацією плазматичними клітинами, хронічний хоріоамніоніт, а також хронічний інтервілузит.

Затримка внутрішньоутробного розвитку плода у 70% випадків супроводжується хронічним інтервілузитом невстановленої етіології.

Алоїмунна тромбоцитопенія новонароджених – характеризується незрозумілою тяжкою тромбоцитопенією у новонароджених, виникає внаслідок алоїмунізації матері проти плода. Під час патогістологічного дослідження визначають інтервілузит невстановленої етіології, хронічний віліт.

Передчасні пологи – можуть асоціюватись з хронічним інтервілузитом невстановленої етіології та хронічним хоріоамніонітом (найчастіше – пізні спонтанні передчасні пологи). Хронічний децидуїт з плазматичними клітинами також може бути пов'язаний з передчасними пологами.

Пошкодження трофобласта в хоріоні вважається механізмом розвитку не тільки передчасних пологів, а і передчасного розриву плодових оболонок як клінічний прояв відторгнення. Підвищені концентрації Т-клітинних хемокінів CXCL9, CXCL10 і CXCL11 відповідають за хемотаксис Т-клітин із периферійного кровообігу в децидуальну і, згодом, хоріоамніотичні мембрани [18].

Отже, розуміння патофізіологічних та клінічних особливостей різних варіантів ССЗРП потребує подальшого дослідження для розроблення стратегій менеджменту вагітності групи ризику, проведення патогенетично обґрунтованих профілактичних та терапевтичних втручань, своєчасного розродження та прогнозування короткотривалих та віддалених ускладнень.

### Відомості про авторів

**Жук Світлана Іванівна** – Кафедра акушерства, гінекології та медицини плода Національного університету охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, м. Київ; тел.: (044) 460-54-45. *E-mail: zhuksvitlana@ukr.net*  
ORCID ID: 0000-0003-1565-8166

**Щуревська Оксана Дмитрівна** – Кафедра акушерства, гінекології та медицини плода Національного університету охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, м. Київ; тел.: (044) 460-54-45. *E-mail: oksanaschurevska@ukr.net*  
ORCID ID: 0000-0002-7236-348X

### Information about the authors

**Zhuk Svitlana I.** – Department of Obstetrics, Gynaecology and Fetal Medicine, Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv; tel.: (044) 460-54-45. *E-mail: zhuksvitlana@ukr.net*  
ORCID ID: 0000-0003-1565-8166

**Shchurevska Oksana D.** – Department of Obstetrics, Gynaecology and Fetal Medicine, Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv; tel.: (044) 460-54-45. *E-mail: oksanaschurevska@ukr.net*  
ORCID ID: 0000-0002-7236-348X

## ПОСИЛАННЯ

- Madsen-Bouterse SA, Romero R, Tarca AL, Espinoza J, Kim CJ, Kim J-S, et al. The transcriptome of the fetal inflammatory response syndrome. *Am J Reprod Immunol.* 2010;63(1):73-92. doi: 10.1111/j.1600-0897.2009.00791.x.
- Peng CC, Chang JH, Lin HY, Cheng P-J, Su B-H. Intrauterine inflammation, infection, or both (Triple I): A new concept for chorioamnionitis. *Pediatr Neonatol.* 2018;59(3):231-7. doi: 10.1016/j.pedneo.2017.09.001.
- Wolfsberger CH, Bruckner M, Baik-Schneditz N, Schwabegger B, Miederer LP, Avian A, et al. Fetal Inflammatory Response Syndrome and Cerebral Oxygenation During Immediate Postnatal Transition in Preterm Neonates. *Front Pediatr.* 2020;8:401. doi: 10.3389/fped.2020.00401.
- Fan SR, Liu P, Yan SM, Peng J-Y, Liu X-P. Diagnosis and Management of Intraamniotic Infection. *Maternal-Fetal Med.* 2020;2(4):223-30. doi: 10.1097/FM9.0000000000000052.
- Jung E, Romero R, Yeo L, Ramiro D-P, Julio M-C, Robert P, et al. The fetal inflammatory response syndrome: the origins of a concept, pathophysiology, diagnosis, and obstetrical implications. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2020;25(4):101146. doi: 10.1016/j.siny.2020.101146.
- Gomez R, Romero R, Ghezzi F, Yoon BH, Mazor M, Berry SM. The fetal inflammatory response syndrome. *Am J Obstet Gynecol.* 1998;179(1):194-202. doi: 10.1016/s0002-9378(98)70272-8.
- Para R, Romero R, Miller D, Galaz J, Done B, Peyvandipour A, et al. The Distinct Immune Nature of the Fetal Inflammatory Response Syndrome Type I and Type II. *ImmunoHorizons.* 2021;5(9):735-51. doi: 10.4049/immunehorizons.2100047.
- Romero R, Miranda J, Chaiworapongsa T, Chaemsaitong P, Gotsch F, Dong Z, et al. A novel molecular microbiologic technique for the rapid diagnosis of microbial invasion of the amniotic cavity and intra-amniotic infection in preterm labor with intact membranes. *Am J Reprod Immunol.* 2014;71(4):330-58. doi: 10.1111/aji.12189.
- Leiby JS, McCormick K, Sherrill-Mix S, Clarke EL, Kessler LR, Taylor LJ, et al. Lack of detection of a human placenta microbiome in samples from preterm and term deliveries. *Microbiome.* 2018;6(1):196. doi: 10.1186/s40168-018-0575-4.
- Combs CA, Gravett M, Garite TJ, Trofatter K, Lapidus J, Porreco R. Amniotic fluid infection, inflammation, and colonization in preterm labor with intact membranes. *Am J Obstet Gynecol.* 2014;210(2):125.e1-125.e15. doi: 10.1016/j.ajog.2013.11.032.
- Romero R, Savasan ZA, Chaiworapongsa T, Berry SM, Kusanovic JP, Hassan SS, et al. Hematologic profile of the fetus with systemic inflammatory response syndrome. *J Perinat Med.* 2011;40(1):19-32. doi: 10.1515/JPM.2011.100.
- Romero R, Kadar N, Miranda J, Korzeniewski SJ, Schwartz AG, Chaemsaitong P, et al. The diagnostic performance of the Mass Restricted (MR) score in the identification of microbial invasion of the amniotic cavity or intra-amniotic inflammation is not superior to amniotic fluid interleukin-6. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2014;27(8):757-69. doi: 10.3109/14767058.2013.844123.
- Ozalkaya E, Karatekin G, Topcuoglu S, Gursoy T, Ovali F. Morbidity in preterm infants with fetal inflammatory response syndrome. *Pediatr Int.* 2016;58(9):850-4. doi: 10.1111/ped.12895.
- Kim CJ, Romero R, Chaemsaitong P, Chaiyasit N, Yoon BH, Kim YM. Acute chorioamnionitis and funisitis: definition, pathologic features, and clinical significance. *Am J Obstet Gynecol.* 2015;213(4):29-52. doi: 10.1016/j.ajog.2015.08.040.
- Di NE, Cromi A, Ghezzi F, Raio L, Uccella S, D'Addario V, et al. Fetal thymic involution: a sonographic marker of the fetal inflammatory response syndrome. *Am J Obstet Gynecol.* 2006;194(1):153-9. doi: 10.1016/j.ajog.2005.05.036.
- Sciaky-Tamir Y, Hershkovitz R, Mazor M, Shelef I, Erez O. The use of imaging technology in the assessment of the fetal inflammatory response syndrome-imaging of the fetal thymus. *Prenat Diagn.* 2015;35(5):413-9. doi: 10.1002/pd.4560.
- Jackson CM, Mukherjee S, Wilburn AN, Cates C, Lewkowich IP, Deshmukh H, et al. Pulmonary Consequences of Prenatal Inflammatory Exposures: Clinical Perspective and Review of Basic Immunological Mechanisms. *Front Immunol.* 2020;11:1285. doi: 10.3389/fimmu.2020.01285.
- Goldstein JA, Gallagher K, Beck C, Kumar R, Gernand AD. Maternal-Fetal Inflammation in the Placenta and the Developmental Origins of Health and Disease. *Front Immunol.* 2020;11(2):2786. doi: 10.3389/fimmu.2020.531543.
- Miao J, Ren Z, Rao Y, Xia X, Wang J, Xu Fang, Zhang X, et al. Pathological staging of chorioamnionitis contributes to complications in preterm infants. *Ital J Pediatr.* 2020;127(46):127. doi: 10.1186/s13052-020-00895-4.
- Burd I, Balakrishnan B, Kannan S. Models of fetal brain injury, intrauterine inflammation, and preterm birth. *Am J Reprod Immunol.* 2012;67(4):287-94. doi: 10.1111/j.1600-0897.2012.01110.x.
- Zaharie GC, Drugan T, Crivii C, Muresan D, Zaharie A, Ha ma anu MG, et al. Postpartum assessment of fetal inflammatory response syndrome in a preterm population with premature rupture of membranes: A Romanian study. *Exp Ther Med.* 2021;22(6):1427. doi: 10.3892/etm.2021.10862.
- Mitchell T, MacDonald JW, Srinouanpranchanh S, Bammler TK, Merillat S, Boldenow E, et al. Evidence of cardiac involvement in the fetal inflammatory response syndrome: disruption of gene networks programming cardiac development in nonhuman primates. *Am J Obstet Gynecol.* 2018;218(4):438. doi: 10.1016/j.ajog.2018.01.009.
- Sabic D, Koenig JM. A perfect storm: fetal inflammation and the developing immune system. *Pediatr Res.* 2020;87(2):319-26. doi: 10.1038/s41390-019-0582-6.
- Shim YJ, Choi BY, Park KH, Lee H, Jung YM, Kim YM. Inflammatory and Immune Proteins in Umbilical Cord Blood: Association with Hearing Screening Test Failure in Preterm Neonates. *Mediators Inflamm.* 2018;19:4209359. doi: 10.1155/2018/4209359.
- Lannaman K, Romero R, Chaiworapongsa T, Kim YM, Korzeniewski SJ, Eli Maymon et al. Fetal death: an extreme manifestation of maternal anti-fetal rejection. *J Perinat Med.* 2017;45(7):851-68. doi: 10.1515/jpm-2017-0073.

*Стаття надійшла до редакції 05.01.2022. – Дата першого рішення 10.01.2022. – Стаття подана до друку 16.02.2022*