

ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет»

Министерства здравоохранения Российской Федерации

Кафедра акушерства и гинекологии

Научно-исследовательская работа

«Факторы риска и возможности диагностики внутриутробного
инфицирования плода.»

Выполнила: студентка 4 курса, 6 группы,

педиатрического факультета

Белоусова Лилия Андреевна

Проверила:
аск. Ивон
Зубоченкова ИО
Оценено 197 балл
Зуб

Волгоград 2018

Содержание

1. Введение.....	3
2. Факторы риска ВУИ.....	5
3. Пути проникновения инфекционного агента к плоду.....	6
4. Клиническая характеристика внутриутробной инфекции.....	6
5. Методы диагностики внутриутробных инфекций.....	8
6. Обсуждение.....	16
7. Список литературы.....	17

Введение

Проблема внутриутробной инфекции является одной из ведущих в акушерской практике в связи с высоким уровнем инфицирования беременных, рожениц и родильниц, опасностью нарушения развития плода и рождения больного ребенка.

Наличие инфекции у матери является фактором риска неблагоприятного исхода беременности и родов, но это не всегда означает инфицирование плода.

Внутриутробные инфекции (ВУИ) - группа инфекционно-воспалительных заболеваний плода и детей раннего возраста, которые вызываются различными возбудителями, но характеризуются сходными эпидемиологическими параметрами и нередко имеют однотипные клинические проявления. Врожденные инфекции развиваются в результате внутриутробного (анте- и/ или интранатального) инфицирования плода.

Источником инфекции для плода всегда является мать. Возбудитель может проникнуть к плоду антенатально и интранатально; результатом этого проникновения могут быть две клинических ситуации, получившие название "внутриутробное инфицирование" и "внутриутробная инфекция". Эти понятия не являются тождественными.

Под внутриутробным инфицированием следует понимать предполагаемый факт внутриутробного проникновения к плоду микроорганизмов, при котором не выявляется признаков инфекционной болезни плода.

Под внутриутробной инфекцией следует понимать установленный факт внутриутробного проникновения к плоду микроорганизмов, при котором в организме плода и/или новорожденного произошли характерные для инфекционной болезни патологические изменения, выявляемые пренатально или вскоре после рождения.

Традиционно существующее мнение относительно высокого риска развития ВУИ плода у женщин с ее клиническими проявлениями на практике

не всегда подтверждается. С одной стороны, перенесенная во время беременности манифестная инфекция у матери не всегда заканчивается рождением ребенка с клиническими признаками инфекционного процесса, с другой, — бессимптомная инфекция у матери может вызвать достаточно частое инфицирование плода. Скрытая персистирующая хламидийная инфекция может вызвать тяжелое поражение и даже гибель плода. Но само по себе инфицирование плода не всегда завершается развитием инфекционного процесса у новорожденного. Сложность диагностики ВУИ плода, безусловно, связана с отсутствием патогномичных клинических симптомов заболевания у матери и специфических характерных черт клинических проявлений ВУИ со стороны плодного яйца.

Особенности течения инфекционного процесса в период гестации влияют на выраженность функциональных и/или структурных изменений в системе фетоплацентарного комплекса (острый процесс или период обострения, стадия ремиссии). Наиболее неблагоприятными являются острый инфекционный процесс и обострение хронического.

Факторы риска внутриутробных инфекций

- 1) хронические очаги инфекции в организме матери (в том числе наличие воспалительных заболеваний органов малого таза, урогенитальные инфекции);
- 2) первичное инфицирование во время беременности, активация инфекционного процесса;
- 3) патологическое снижение общего и местного иммунитета (анемия, тромбоцитопении, аутоиммунные заболевания);
- 4) повышение проницаемости плацентарного барьера во II и III триместрах беременности;
- 5) отягощенный акушерско-гинекологический анамнез;
- 6) неблагоприятные социально-бытовые факторы.

Патогенетические механизмы возникновения, развития и воздействия внутриутробной инфекции разнообразны и зависят от многих факторов:

- срока беременности, при котором происходит инфицирование (чем раньше, тем прогноз хуже);
- вида возбудителя, его вирулентности, массивности обсеменения;
- первичности или вторичности инфекционного процесса у беременной;
- путей проникновения инфекции к плоду (восходящий, нисходящий, гематогенный);
- степени распространенности и интенсивности воспалительного процесса;
- состояния организма матери, ее иммунологической толерантности.

Пути проникновения инфекционного агента к плоду

1) Гематогенный (трансплацентарный) путь проникновения; как правило, дает развитие тяжелой, генерализованной формы заболевания и характеризуется выраженной желтухой, гепатитом, полиорганностью поражения;

2) Восходящий путь заражения - чаще при урогенитальной инфекции у матери (например хламидиоз); возбудитель проникает в полость матки, поражает оболочки плода, попадает в околоплодные воды; у новорожденного развиваются конъюнктивит, дерматит, поражения желудочно-кишечного тракта, пневмония, при этом возможна генерализация процесса;

3) Нисходящий путь заражения - инфекционный агент проникает через маточные трубы, а далее - как и при восходящем пути инфицирования;

4) Контактный путь - в процессе рождения, через естественные родовые пути, например при генитальном герпесе.

Клиническая характеристика внутриутробной инфекции

В настоящее время выделяют следующие типы внутриутробных поражений при ВУИ:

- Бластопатия - при сроке гестации 0-14 дней; возможны гибель эмбриона, самопроизвольный выкидыш или формирование системной патологии.
- Эмбриопатия - при сроке 15-75 дней; характерны пороки развития на органном или клеточном уровнях (истинные пороки), самопроизвольный выкидыш.
- Ранняя фетопатия - при сроке 76-180 дней; характерно развитие генерализованной воспалительной реакции с преобладанием альтеративного и экссудативного компонентов и исходом в фиброзно-склеротические деформации органов (ложные пороки), прерывание беременности.

- Поздняя фетопатия - при сроке 181 день до родов; возможно развитие манифестной воспалительной реакции с поражением различных органов и систем (гепатит, энцефалит, пневмония).

Наиболее типичными симптомами внутриутробной инфекции, выявляемыми в раннем неонатальном периоде, являются: задержка внутриутробного развития плода, гепатоспленомегалия, желтуха, сыпь, дыхательные расстройства, сердечно-сосудистая недостаточность и тяжелые неврологические нарушения.

Учитывая, что совокупность вышеперечисленных симптомов встречается при внутриутробных инфекциях различной этиологии, для обозначения клинических проявлений внутриутробной инфекции используется термин "TORCH-синдром". В данном сокращении под "Т" обозначается токсоплазмоз, под "R"-краснуха, под "С"-цитомегалия, под "Н"-герпетическая инфекция, под "О"-другие инфекции. К "другим инфекциям", проявляющимся в периоде новорожденности TORCH-синдромом, в настоящее время относят сифилис, листериоз, вирусные гепатиты, ветрянную оспу и др.

Особенно опасным при ВУИ во II и III триместрах беременности является повреждение мозга плода, что может приводить к умственной отсталости, задержке психомоторного развития детей. Внутриутробное поражение возбудителями инфекции структур ЦНС у плода сопровождается различными тяжелыми нарушениями в формировании мозга (гидроцефалия, субэпендимальные кисты, кистозная дегенерация вещества мозга, аномалии развития коры, микроцефалия). Возможно также развитие вентрикулита (деформация сосудистого сплетения, неоднородность или удвоение отражения от эпендимы желудочков). Таким образом, инфицирование плода в более поздние сроки беременности не приводит, как правило, к формированию грубых пороков развития, но может нарушать функциональные механизмы дифференцировки клеток и тканей.

Методы диагностики внутриутробных инфекций

Превалирование ВУИ среди причин неблагоприятных исходов, высокий уровень инфицированности у беременных и родильниц обуславливают необходимость поиска достоверных методов ее диагностики.

Неспецифичность клинических проявлений ВУИ создает диагностические трудности, что диктует необходимость сочетанного применения клинических и лабораторных методов исследования.

Можно выделить 3 этапа в диагностике внутриутробного инфицирования:

- 1) Диагностика во время беременности;
- 2) Ранняя диагностика в момент рождения ребенка;
- 3) Диагностика при развитии клинических признаков инфекции в раннем неонатальном периоде.

Ультразвуковое исследование является наиболее современным и распространенным методом такой диагностики, позволяющим не только проводить первичную уточняющую диагностику внутриутробного инфицирования, но и оценивать динамику процесса.

Эхография плодного яйца позволяет проводить фетометрию, оценивать поведенческую активность плода, его тонус, количество околоплодных вод, зрелость плаценты.

Наиболее информативными в оценке состояния плода являются доплерография и компьютерная кардиоинтервалография. В целом подобная диагностика позволяет выявить признаки внутриутробного инфицирования (многоводие, маловодие, взвесь в околоплодных водах, патология плаценты) и инфекционных фетопатий, но не ВУИ.

Аntenатальная диагностика ВУИ возможна путем применения прямых (кордоцентез, амниоцентез, биопсия хориона или плаценты) методов диагностики, с использованием культуральных методик и полимеразной цепной реакции — ПЦР-диагностики, однако они инвазивны, а потому

имеют большое число противопоказаний и создают риск развития осложнений беременности.

Гораздо чаще применяют косвенные методы дородовой диагностики:

- выявление возбудителя, его нуклеиновых кислот и антигенов, специфических антител в клиническом материале у беременных женщин при помощи микроскопии нативных и окрашенных мазков слизистой оболочки влагалища, цервикального канала и уретры беременной;
- культуральных методов обнаружения возбудителя в биологических жидкостях и тканях (бактериальные посевы);
- определения ДНК и РНК возбудителя (с помощью ПЦР);
- иммуноферментного анализа (ИФА) и др.

При этом устанавливается лишь факт инфицирования матери и плода, что не означает неизбежного развития инфекционного заболевания плода и новорожденного. Чувствительность и специфичность методов существенно зависят от типа выявляемого возбудителя, качества лабораторного оборудования и реактивов.

Культуральный метод более специфичен, но занимает много времени и требует соответствующих условий работы с клеточными культурами.

Применяется также метод прямой иммуофлюоресценции с помощью моноклональных антител. Чувствительность данного метода может достигать 96—98% при достаточной концентрации возбудителя в исследуемом материале, однако выявляются и ложноположительные результаты за счет неспецифической адсорбции красителя на обрывках ткани и лейкоцитах. Для получения точных результатов материал должен быть правильно взят (соскоб) и своевременно доставлен в лабораторию.

Для идентификации определенных фрагментов ДНК или РНК клеток возбудителя используются два метода: метод молекулярной гибридизации и метод ПЦР — наиболее чувствительный, имеющий видовую специфичность, сравнимую с методом культуры клеток, и высокую чувствительность. Специфичность метода при соблюдении всех стандартов достигает 100%, чувствительность — 98%, однако несоблюдение стандартов может существенно исказить результат анализа. Кроме того, при хронической инфекции, особенно при персистенции возбудителя, часто отмечаются ложноотрицательные результаты. Так, у больных с трубно-перитонеальной формой бесплодия антихламидийные антитела в сыворотке обнаруживаются в 70% случаев, тогда как хламидии из цервикального канала выделяются только у 14% из них .

К непрямым методам относятся и так называемые серологические методы, из которых наиболее информативным является иммуноферментный метод определения специфических IgG и IgM (твердофазный ИФА).

Чувствительность и специфичность серологических методов выявления инфекций у новорожденных детей существенно хуже, чем у детей старшего возраста и взрослых, что связано с особенностями иммунного ответа и наличием в их крови материнских антител. К тому же ИФА-метод выявляет не возбудитель как таковой, а ответ гуморального иммунитета на инфекцию и при слабой иммуногенности возбудителя (например, хламидии) титры выявляемых антител невелики. Специфичность ИФА также может снижаться при перекрестных реакциях между белками возбудителей и клеточными белками человека. Для увеличения чувствительности и специфичности ИФА-диагностических тестов предлагается комплексное исследование нескольких показателей.

Например, при выявлении антител к *Ch. trachomatis* предлагается для повышения диагностической точности хламидийной инфекции, персистирующей в организме, определять IgG антитела к следующим

белкам: MOMP (главному белку наружной мембраны *Ch. trachomatis*, составляющему 60% от всех белков наружной мембраны), pgp 3 (мембранно-ассоциированному, иммунозначимому белку, кодирующемуся общей плазмидой), HSP 60 (белку теплового шока, находящемуся на наружной мембране).

Помимо бактериологических и иммунологических методов, в целях диагностики ВУИ возможно использование и ряда интегративных показателей крови, отражающих интенсивность развития системного воспалительного ответа при формировании инфекционного процесса в организме беременной. Метаболические проявления синдрома системного воспалительного ответа или реакции острой фазы во многом определены. К белкам острой фазы относятся С-реактивный белок (СРБ), гаптоглобин, церулоплазмин, пламиноген, α -1-антитрипсин, антитромбин III, фракция С3 комплемента, дефензины и др.; кроме того, есть негативные маркеры (альбумин, трансферрин и пр.), уровень которых в крови отрицательно коррелирует со степенью тяжести инфекционного воспаления различной локализации, в том числе в урогенитальном тракте.

В частности, установлено, что при ВУИ в крови беременных женщин повышен уровень лактоферрина и снижено содержание трофобластического β 1-гликопротеина (ТБГ), что имеет диагностическое значение в оценке функции фетоплацентарной системы. Выявлено повышение уровня лактоферрина в крови у недоношенных новорожденных с ВУИ. Также отмечают изменение сывороточных уровней СРБ, гаптоглобина, компонентов комплемента и дефензинов при ВУИ, а также содержания лактоферрина, гаптоглобина и дефензинов в вагинальных секретах матери и матриксных металлопротеиназ, компонентов комплемента и дефензинов, в амниотической жидкости. Общее повышение концентрации IgM в пуповинной крови более 200—300 мг/л свидетельствует об антигенной

стимуляции плода или о реакции его иммунной системы на внутриутробное инфицирование.

Вместе с тем используемые в акушерстве лабораторные и инструментальные методы исследования или их сочетания оказываются недостаточно чувствительными и специфичными при диагностике ВУИ у женщин с латентным течением инфекционного процесса.

Перспективным для диагностики и прогнозирования развития ВУИ представляется определение уровней провоспалительных цитокинов (ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8, ФНО- α и др.), индуцирующих развитие лихорадочной реакции, освобождение гормонов адаптации, оказывающих цитотоксическое и протективное действие. Повышение содержания ИЛ-6 в слизи цервикального канала во II и III триместрах беременности у пациенток со смешанной вирусной инфекцией служит маркером латентно протекающей ВУИ у плода. В то же время снижение уровня ИЛ-6 в слизи и клетках цервикального канала менее 250 нг/мл, отсутствие в сыворотке исследуемой крови провоспалительных цитокинов являются диагностическим тестом, предоставляющим информацию об эффективности проводимой терапии.

Значимым при высоком риске реализации ВУИ на сроке 30—32 нед беременности является увеличение уровней ИЛ-1 β , ФНО- α , ИЛ-10 и снижение уровня интерферона (ИФН) при повышенном уровне ИЛ-18. Нужно отметить, что в амниотической жидкости при бактериальной инфекции и риске развития ВУИ повышен уровень ИЛ-1 β и ИФН- γ : содержание этих цитокинов почти в 2 раза выше при вирусной инфекции по сравнению с бактериальной и еще выше — при бактериально-вирусной инфекции. В целом повышение в амниотической жидкости уровня ИЛ-1 β при инфекции выявлялось в 38—59%, а ИФН- γ — в 25—40% случаев.

В крови инфицированных пациенток с преждевременным излитием околоплодных вод повышены уровни ИЛ-8 и ФНО- α , что предлагается использовать в прогнозе течения беременности. В крови у беременных

с вирусной инфекцией повышено содержание ФНО- α и снижено ИФН- γ , а в околоплодных водах также снижена концентрация ИФН- γ , но повышена — ИЛ-1 β .

При анализе часто выявляется, что в крови беременных при ВУИ плода значительно повышено содержание ИЛ-8, ИЛ-6, ФНО- α и ИЛ-10; в вагинальных секретах — ИЛ-1РА и в амниотической жидкости — ИЛ-18, ИЛ-1, ИЛ-6, ФНО- α .

Иммуногистохимически установлено изменение содержания рецепторов IL-6 и IL-10, отражающее недостаточный врожденный ответ у плода. Выявлен высокий уровень индуцированной продукции активных форм кислорода в венозной крови матери и низкий — в пуповинной крови новорожденного.

Активация процессов перекисного окисления липидов на фоне абсолютной или относительной недостаточности антиоксидантной системы описана при различных бактериальных инфекциях и интоксикациях. Окислительные реакции при воспалении повреждают и структуру белков. Так, в амниотической жидкости наблюдается большое количество окисленных молекул α 1-АТ со сниженной антипротеазной активностью, в крови увеличивается количество окисленных молекул α -2-макроглобулина в комплексе с аутоантителами класса G.

Однако большинство перечисленных изменений показателей крови при ВУИ неспецифично и окончательный диагноз может быть поставлен только постнатально, по морфологическому исследованию плаценты. Информативным и чрезвычайно важным в диагностике ВУИ является гистологическое исследование последа.

Развитие восходящего инфицирования в тканях последа манифестируется последовательно: вначале развитием экссудативного процесса, который отмечается в плодных оболочках, а затем

распространяется на плаценту и в конечном итоге охватывает пуповину. Восходящее инфицирование последа нередко осложняется тромбозом сосудов плацентарного ложа с преждевременной отслойкой плаценты, дистонией сосудов пуповины.

Необходимо отметить, что клинические проявления ВУИ у новорожденных неспецифичны (гипоксия, респираторный дистресс-синдром, неврологические нарушения, морфофункциональная незрелость, отечный синдром, срыгивание и т. п.) и наличие данных признаков позволяет отнести новорожденного в группу высокого риска развития ВУИ, но не гарантирует ее наличие. При оценке уровня цитокинов в крови новорожденных группы высокого риска развития инфекции показано, что реализация ВУИ сопровождается повышением содержания провоспалительных цитокинов IL-8, ФНО- α в крови доношенных новорожденных, снижением уровня IL-1 β и повышением уровня лактоферрина у недоношенных новорожденных. Однако подобные изменения также не являются специфичными и не обладают достаточной чувствительностью.

В связи с неспецифичностью клинических проявлений внутриутробного инфицирования плода пренатальная диагностика данной патологии является наиболее сложной.

Современные методы диагностики ВУИ предполагают поэтапное использование комплекса клиничко-лабораторного обследования беременной, плода и новорожденного.

Необходимый перечень диагностических мероприятий с целью раннего выявления ВУИ:

- 1) Общеклинический и биохимический анализы крови и мочи с определением стандартных показателей.
- 2) Определение возбудителей TORCH-комплекса с помощью ПЦР в вагинальных мазках, околоплодных водах.

- 3) Определение антител в крови к хламидиям, микоплазмам и уреоплазмам, ЦМВ и ВПГ методом ИФА.
- 4) Проведение аминного теста, рН-метрии влагалищного содержимого.
- 5) Бактериоскопическое исследование содержимого влагалища, цервикального канала и уретры.
- 6) Бактериологическое исследование материнской поверхности плаценты, околоплодных вод, содержимого кишечника.
- 7) Определение уровня провоспалительных (ИЛ-1Бетта, ФНО) и противовоспалительного (ИЛ-10) цитокина в околоплодных водах, сыворотках венозной крови матери и пуповинной крови плода.
- 8) Ультразвуковое сканирование плода, околоплодных вод и плаценты.
- 9) Гистоморфологическое исследование плаценты.

В комплекс обследования новорожденных входят:

- Оценка по шкале Апгар, измерение массы тела и длины при рождении, динамика нарастания массы тела до выписки из родильного дома.
- Определение антител в крови к хламидиям, микоплазмам и уреоплазмам, ЦМВ и ВПГ методом ИФА.
- Бактериологическое исследование соскобов с конъюнктивы, задней стенки глотки и вульвы.
- Выявление клинических признаков ВУИ.

Комплексное исследование видового состава микроорганизмов родовых путей, околоплодных вод, плаценты, новорожденного, определение антигенов и антител к предполагаемому возбудителю в пуповинной крови и амниотической жидкости, гистологическое исследование последа позволяют определить путь инфицирования ребенка, природу возбудителя и уточнить объем дополнительных диагностических исследований при ВУИ, а также определить лечебно-профилактические мероприятия в раннем неонатальном периоде.

Обсуждение

Прогрессирующий рост числа случаев внутриутробного инфицирования плода является одной из наиболее актуальных проблем современного акушерства. Этому способствует полиэтиологичность данной патологии, отсутствие четкой взаимосвязи между выраженностью клинических проявлений инфекции у матери и степенью поражения плода, многофакторное воздействие инфекционного агента на плод. Также актуальным остается вопрос о ранней диагностике, лечении и профилактики ВУИ.

Одним из ключевых аспектов в реализации ВУИ является гестационный возраст плода на момент его инфицирования. Исходы беременности напрямую зависят от этого фактора, подтверждая теорию критических периодов развития плода. Особую роль играет и длительность воздействия инфекционного агента.

Патологическое воздействие микроорганизмов на плод во время беременности и (или) родов приводит к разнообразным нарушениям, в том числе гибели плода, формированию различных органных пороков, развитию тяжелого инфекционного воспаления или латентно текущему процессу с элементами персистенции в постнатальном периоде.

Список литературы

1. Внутриутробные инфекции. Учебное пособие. - Л.В. Кривицкая, Ж.П. Кравчук, 2010г.
2. Внутриутробное инфицирование плода. Учебное пособие. - У.Р. Хамадянов, Л.А. Русакова, 2013г.
3. Долгих Т.И., Белкова Т.Н., Тирская Ю.И. Оценка цитокиновой регуляции в алгоритме диагностики внутриутробных инфекций у новорожденных от матерей группы высокого риска. *Цитокины и воспаление*. 2014;1:47-50
4. Инфекционные болезни у детей: учебник / Учайкин В. Ф., Шамшева О.В.- М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015г.
5. Инфекционные болезни и эпидемиология: учебник /Покровский В. И., Пак С. Г., Брико Н. И. - 3-е изд., испр. и доп. - М. : ГЭОТАР- Медиа, 2013 - 816 с.
6. Клинико-anamnestические и молекулярно-генетические методы исследования в прогнозировании внутриутробной инфекции. Учебное пособие.- Е.А. Сироткина, 2016г.

Рецензия

на научно-исследовательскую работу, предусмотренная программой производственной практики «Производственная клиническая практика модуль Акушерство (помощник врача стационара, научно-исследовательская работа)» обучающегося 4 курса по специальности 31.05.02 Педиатрия

6 группы

Белоусовой Лилии Андреевны

на тему:

«Факторы риска и возможности диагностики внутриутробного инфицирования плода»

Научно-исследовательская работа выполнена в соответствии с требованиями написания НИР при прохождении производственной клинической практики по акушерству. Данное исследование имеет четкую структуру и состоит из введения, основной части, заключения, списка литературы.

Работа написана грамотным научным языком. Тема является актуальной в современном акушерстве. Четко сформулирована цель, поставлены конкретные задачи. Введение достаточно содержательное и емкое. В результате четкого изложения цели работы в основной части научно-исследовательской работы присутствует логичность, четкость, последовательность. Наличие ссылок показывает детальную работу с научной литературой.

Список литературы включает разнообразные источники оформленные в соответствии с требованиями.

В целом работа заслуживает отличной оценки.

Оценка 91 балл (отлично)

РЕЦЕНЗЕНТ:  (Заболотнева К.О)