

ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет»

Министерства здравоохранения Российской Федерации

Кафедра акушерства и гинекологии

50 (936)
а.е.
Мигулина НН

Научно-исследовательская работа:

**Факторы риска и возможности диагностики
внутриутробного инфицирования плода**

Выполнила: студентка 4 курса 8 группы

Педиатрического факультета

Морозова Юлия Владиславна

Проверила: ассистент кафедры

Мигулина Наталья Николаевна

Волгоград 2018г.

Оглавление

Введение	3
Этиология	4
Факторы риска	5
Диагностика.....	10
Список литературы.....	16

Введение

Внутриутробные инфекции (ВУИ) — инфекционные заболевания, которые выявляются либо пренатально, либо вскоре после рождения, но возникает оно в результате интранатального или антенатального инфицирования плода. Это группа заболеваний при которых и инфицирование и манифестация болезни произошла внутриутробно.

Истинная частота врожденных инфекций до настоящего времени не установлена, но, по данным ряда авторов, распространенность данной патологии в человеческой популяции может достигать 10 %.

Внутриутробным инфекциям присущи те же закономерности, что и инфекционным заболеваниям в целом.

Имеют ведущее место в структуре младенческой смертности.

Доля ВУИ в структуре перинатальной смертности в нашей стране составляет почти 25 %, вместе с тем трансплацентарное инфицирование плода считается одной из наиболее вероятных причин 80 % врожденных пороков развития, которые, в свою очередь, составляют около 30 % всех смертей детей до 1 года

Этиология

Существует четыре способа, которыми возбудители инфекции могут проникнуть в крошечный растущий организм:

- гематогенный (трансплацентарный) – от матери вредоносные микроорганизмы проникают к плоду через плаценту. Этот путь заражения характерен для вирусов и токсоплазмы;
- восходящий – заражение происходит, когда возбудитель инфекции через половые пути поднимается к матке и, проникнув в ее полость, поражает эмбрион. Так у малыша может появиться хламидийная инфекция и энтерококки;
- нисходящий – очагом инфекции являются маточные трубы (при аднексите или оофорите). Оттуда возбудители заболевания проникают в полость матки, где инфицируют ребенка;
- контактный – заражение малыша происходит во время родов, когда он продвигается по родовым путям больной матери. Возбудители проникают в организм ребенка после того, как он заглотнул инфицированные околоплодные воды.

Факторы риска

Среди причин, приводящих к инфицированию плодного яйца, плода и новорожденного, наибольшего внимания заслуживают урогенитальные инфекции у беременных (кольпиты, цервициты, дисбиоз генитального тракта и другие). Это связано с широким распространением данной патологии среди женщин репродуктивного возраста. Так, среди гинекологических заболеваний воспалительные процессы бактериально-вирусной природы занимают около 50%. Значительные изменения влагалищной флоры при бактериальном вагинозе, высокий процент микроорганизмов во влагалище может приводить к восходящей инфекции. У женщин с бактериальным вагинозом в 2 раза чаще наблюдается инфицирование оболочек плаценты и самой плаценты. Тенденция к увеличению частоты воспалительных процессов генитального тракта, возбудителями которых являются хламидии, вирусы, микоплазмы, отражается и на росте роли этих возбудителей при ВУИ.

Несмотря на разнообразие возбудителей, способных вызывать внутриутробные инфекции, многие инфекционно-воспалительные заболевания во время беременности имеют общие черты: во-первых, ВУИ плода и новорожденного может вызвать как острая, так и активация хронической, персистентной инфекции во время беременности; во-вторых, большая часть заболеваний беременных, приводящих к ВУИ, протекает в латентной или субклинической форме; в-третьих, активация персистирующей инфекции возможна при любом нарушении гомеостаза в организме беременной.

Выявлению факторов риска развития внутриутробного инфицирования плода в анамнезе беременных и особенностей течения настоящей беременности у матерей инфицированных детей, посвящен ряд исследований последних лет. Установлена достоверная связь внутриутробной инфекции различной этиологии (энтеровирусы, вирус простого герпеса, цитомегаловирус, вирус гриппа) с наличием в анамнезе матери хронических

заболеваний (74,3%), самопроизвольных аборт и мертворождений (62,2%), а также таких осложнений беременности, как угроза прерывания беременности (75%), гестоз (80,2%), обострение хронической патологии (88,9%).

Высок риск ВУИ вирусом простого герпеса при наличии в анамнезе матерей хронического вульвовагинита, эндоцервицита, рецидивирующей псевдоэрозии, вялотекущего эндометрита, невынашивания беременности неясного генеза, “спонтанных абортов” и гибели плода.

Вирусемия во время беременности может явиться причиной гибели плода, вызывая до 30% спонтанных абортов на ранних сроках беременности и свыше 50% поздних выкидышей. Однако большинство случаев неонатального герпеса связано с бессимптомной персистенцией вируса у женщины. Развитию герпесвирусной инфекции у новорожденного способствуют формирование плода на фоне гипоксии, гормональная иммуносупрессия, проводимая матери во время беременности, затяжные роды, повреждение кожи в родах, незрелость и гипотрофия плода.

В группу риска по ВУИ хламидиями входят новорожденные от матерей, имеющих в анамнезе сальпингоофориты, бесплодие, невынашивание беременности, эрозии шейки матки, хронический пиелонефрит. В течении беременности у женщин с хламидиозом достоверно чаще отмечаются кольпит, эндоцервицит, угроза прерывания беременности. В ряде работ хламидийная инфекция ассоциировалась с преждевременными родами, преждевременным разрывом оболочек. Однако возможно и бессимптомное носительство антигена хламидий, приводящее к ВУИ новорожденного во время родов.

По данным различных авторов, факторами, способствующими реализации бактериального ВУИ, являются осложненное течение беременности, на фоне развития гестоза, анемии, хронической внутриутробной гипоксии плода, нарушениями микробиоценоза влагалища,

изменениями иммунного статуса у беременных женщин, а также обострением хронической патологии, в частности – пиелонефрита.

Внутриутробное инфицирование плода достаточно часто формируется в результате хирургической коррекции истмико-цервикальной недостаточности, при длительном безводном промежутке. Широкое применение антибиотиков, формирующее штаммы с множественной лекарственной устойчивостью, также является одним из факторов риска развития ВУИ, на фоне физиологического иммунодефицита у плода и новорожденного.

При этом реализация ВУИ в инфекционный процесс отмечается у 1,7% новорожденных от здоровых матерей, у 8,6 % детей, родившихся от матерей с хроническими очагами инфекции, у 21,8% детей - от матерей с поздним гестозом беременных. У беременных с данными факторами риска частота рождения детей с клиническими проявлениями ВУИ достигает 20 - 36%.

Согласно исследованиям, проведенным в 2016-2017гг. на базе МУ «Перинатальный центр» г. Энгельса (база кафедры акушерства и гинекологии ФПК и ППС СГМУ), при проведении скрининг - анализа данных обследования более 250 беременных женщин с последующим развитием ВУИ плода, можно отметить наличие у них высокого инфекционного индекса, о чем свидетельствует высокий процент заболеваний хроническим тонзиллитом (13,2%), хроническим бронхитом (29,6%), пиелонефритом (17,5%), хроническим холециститом (20,6%) и колитом (14,3%). Практически все обследованные женщины перенесли в детском возрасте вирусные инфекции, из них наиболее частой была ветряная оспа (52,2%).

При анализе гинекологической патологии у женщин с внутриутробным инфицированием плода отмечено преобладание воспалительных заболеваний генитального тракта, таких как кольпит специфической и неспецифической этиологии (26,9%), псевдоэрозии шейки матки (52,9%) и хронический сальпингоофорит (34,3%).

Выявленный факт наличия очагов острой или хронической инфекции в анамнезе у женщин с внутриутробным инфицированием плода, с одной стороны, свидетельствует о недостаточности специфических иммунологических механизмов защиты и неспецифических факторов резистентности у матери, а с другой, является свидетельством наличия персистирующей инфекции.

Факторами высокого риска ВУИ, имеющими диагностическое значение, играет, помимо наличия в анамнезе матери хронических соматических заболеваний и воспалительных заболеваний женской половой сферы, повторная беременность, осложненное течение настоящей беременности с угрозой её прерывания, кольпитом, анемией, ОРЗ; клиническими факторами высокого риска ВУИ у новорожденных явились среднетяжелое и тяжелое состояния в первые сутки, дистрофия кожи и её дериватов, морфофункциональная незрелость, синдром срыгивания, нарушение неонатальной адаптации.

Таким образом, к факторам высокого риска внутриутробного инфицирования плода необходимо отнести следующие:

1. Наличие в анамнезе матери выкидышей, мертворождений, невынашивания предыдущей беременности.

2. Заболевания женских половых органов (хронический вульвовагинит, эндоцервицит, рецидивирующая псевдоэрозия, вялотекущий эндометрит, сальпингоофорит, бесплодие).

3. Обострение хронической экстрагенитальной патологии (хронического пиелонефрита, сахарного диабета, ревмокардита, миокардита и других).

4. Осложненное течение настоящей беременности на фоне угрозы прерывания беременности, гестоза, обострения хронических болезней, инфекции мочеполовых путей, нарушения микробиотоза урогенитального тракта, анемии, хронической внутриутробной гипоксии плода, перенесенных ОРВИ.

5. Затяжные роды в сочетании с безводным промежутком более 6 часов.

6. Нарушение неонатальной адаптации, морфофункциональную незрелость, синдром срыгивания, дистрофию кожи и её дериватов, недоношенных новорожденных.

Диагностика

Лабораторная диагностика. Отсутствие специфических симптомов и однотипность клинических проявлений врожденных инфекций обосновывают необходимость своевременного использования специальных лабораторных методов, направленных на достоверную верификацию этиологии ВУИ. При этом обследование новорожденных и детей первых месяцев должно обязательно включать методы, направленные как на непосредственное выявление возбудителя заболевания, его генома или антигенов («прямые»), так и на обнаружение маркеров специфического иммунного ответа («непрямые» методы диагностики). К прямым методам диагностики относятся классические микробиологические методики (вирусологический, бактериологический), а также современные — молекулярно-биологические (полимеразная цепная реакция (ПЦР), ДНК-гибридизация) и иммунофлюоресценция. При помощи непрямых методов диагностики проводят выявление в сыворотке крови ребенка специфических антител к антигенам возбудителя. В последние годы для этого наиболее широко используют иммуноферментный анализ (ИФА). Для того чтобы получить достоверные результаты серологического обследования новорожденных и детей первого месяца жизни и адекватно трактовать эти данные, необходимо соблюдать определенные правила.

- Серологическое обследование должно проводиться до введения препаратов крови (плазмы, иммуноглобулинов и др.).
- Серологическое обследование новорожденных и детей первых месяцев жизни должно проводиться с одновременным серологическим обследованием матерей (для уточнения происхождения: "материнские" или "собственные").
- Серологическое обследование должно проводиться методом "парных сывороток" с интервалом в 2-3 нед. При этом исследование необходимо выполнять с использованием одной и той же методики в одной и той же лаборатории. Следует особо отметить, что в тех случаях, когда после

первоначального серологического обследования ребенку вводились препараты крови (иммуноглобулин, плазма и др.), исследование "парных сывороток" не проводят.

- Оценка результатов серологических исследований должна проводиться с учетом возможных особенностей характера и фазы иммунного ответа.

Особо следует подчеркнуть, что сероконверсия (появление специфических антител у ранее серонегативного пациента или нарастание титров антител в динамике) появляется позже дебюта клинических проявлений инфекции.

Таким образом, при наличии клиничко-анамнестических данных, указывающих на вероятность ВУИ у новорожденного ребенка, верификацию заболевания необходимо проводить с использованием комплекса прямых и непрямых методов исследования. При этом идентификация возбудителя может быть проведена любым из доступных методов. В последние годы для детекции возбудителя все чаще используется ПЦР. Материалом при этом может служить любая биологическая среда организма (пуповинная кровь, слюна, моча, смывы трахеи, ротоглотки, мазки с конъюнктивы, из уретры и т. д.). Однако в тех случаях, когда этиология заболевания связана с вирусными агентами, критерием активного периода ВУИ считается обнаружение возбудителя в крови или ликворе (если имеет место поражение ЦНС). В тех случаях, когда геном вируса обнаруживается в клетках других биологических сред, однозначно определить период заболевания очень трудно.

В данном случае необходима параллельная оценка характера специфического иммунного ответа.

При этом для уточнения активности инфекционного процесса показано проведение серологического исследования методом ИФА с количественным определением специфических антител классов IgM, IgG и оценкой уровня их авидности. Авидность — понятие, характеризующее скорость и прочность связывания антигена с антителом (АТ + АГВ). Авидность является

косвенным признаком функциональной активности антител. В острый период развития инфекции сначала образуются специфические IgM-антитела, а чуть позже — специфические низкоавидные IgG-антитела. Таким образом, их можно считать маркером активного периода заболевания. По мере стихания остроты процесса авидность IgG-антител нарастает, образуются высокоавидные иммуноглобулины, которые практически полностью заменяют синтез IgM. Таким образом, серологическими маркерами острой фазы инфекционного процесса являются IgM и низкоавидные IgG.

Выявление специфических IgM в пуповинной крови, а также в крови ребенка первых недель жизни, является одним из важных критериев диагностики ВУИ. Подтверждением активного периода врожденной инфекции служит также выявление низкоавидных специфических антител IgG с нарастанием их титров в динамике. Следует подчеркнуть, что повторное серологическое исследование должно осуществляться через 2–3 нед («парные сыворотки»). При этом обязательно проводится сопоставление с результатами параллельно проведенного серологического обследования матери.

Особо следует отметить, что изолированное выявление антител класса IgG в сыворотке крови новорожденного без уточнения индекса авидности и без сопоставления с материнскими титрами не позволяет однозначно трактовать полученные данные, так как антитела могут иметь материнское происхождение (поступление в организм плода за счет трансплацентарного их переноса). Только при динамическом (с интервалом в 14–21 день) сравнении уровней специфических IgG-антител новорожденного ребенка и матери можно судить об их природе. Если титры специфических IgG-антител у ребенка при рождении равны материнским, а при повторном обследовании отмечается их снижение, то высока вероятность, что они имеют материнское происхождение.

Совокупность результатов прямых и непрямых методов исследования позволяет установить этиологию заболевания, а также определить его остроту и стадию. В качестве основного способа этиологической верификации инфекционного заболевания в настоящее время используется молекулярно-биологический метод — ПЦР. Многочисленные исследования подтвердили достоверность результатов ПЦР при поиске возбудителей ВУИ. Возможности, заложенные в методе ПЦР, позволяют добиваться максимальной специфичности анализа. Речь идет об отсутствии перекрестных реакций со сходными микроорганизмами, а также о способности выявлять типичные нуклеотидные последовательности конкретного инфекционного агента в присутствии других микроорганизмов. Достоинствами метода ПЦР является возможность раннего обнаружения возбудителя в организме пациента еще до начала формирования иммунного ответа, а также возможность детекции инфекционных агентов при латентных формах инфекционного процесса. Эти преимущества метода ПЦР перед непрямими способами диагностики инфекционного процесса (ИФА) особенно очевидны у новорожденных детей, что связано со спецификой их иммунной системы. При этом наиболее значимыми являются наличие в сыворотке крови новорожденных материнских антител, переданных трансплацентарно, иммунологическая толерантность и транзиторная незрелость иммунитета. Последнее особенно характерно для недоношенных детей, у которых выраженная незрелость иммунитета обуславливает неадекватность иммунного реагирования. Кроме того, внутриутробное инфицирование плода может создавать предпосылки для развития иммунологической толерантности к этому возбудителю с формированием длительной его персистенции и реактивации в постнатальном периоде. Некоторые авторы указывают также на способность возбудителей TORCH-группы подавлять иммунный ответ

Неинвазивные методы исследования

При помощи комплексного ультразвукового обследования выявляют эхографические маркеры внутриутробных инфекций, а также признаки фетоплацентарной недостаточности и оценивают степень ее тяжести. Все известные эхографические признаки, указывающие на ВИУ, можно разделить на следующие группы.

1. Патология амниона и хориона: Многоводие или маловодие (может быть диагностировано начиная с конца I триместра беременности). Гиперэхогенная взвесь в околоплодных водах. Амниотические тяжи. Патология ворсинчатого хориона — гипоплазия ворсин (может быть диагностирована в сроки беременности до 8—9 недель и проявляется истончением хориона по всей окружности до 1—3 мм, снижением его эхогенности, прерывистостью и сглаженностью наружного контура). Плацентит, признаками которого являются отек, утолщение (71,8%), разнородная эхогенность паренхимы плаценты, утолщение/удвоение контура базальной пластинки, размытость границ долек, неравномерное расширение межворсинчатых пространств и субхориального пространства. Преждевременное старение плаценты.

2. Полостные и подкожные отеки: Неиммунная водянка (подкожный отек и плевральный и/или перикардиальный выпот или асцит). Гидроторакс (характерен для TORCH-инфекций, лептоспироза, инфекции парвовирусом В-19). Двусторонний плевральный выпот (обнаруживается при цитомегалии, причиной является гипоальбуминемия).

3. Кальцификаты во внутренних органах плода: Кальцификаты перивентрикулярной области (характерны для цитомегалии). Кальцификаты кишечника (характерны для цитомегалии). Паренхиматозные печеночные/селезеночные кальцификаты (характерны для токсоплазмоза, краснухи, цитомегалии, герпеса, ветряной оспы, сифилиса).

4. Изменение эхогенности внутренних органов плода: Гиперэхогенный кишечник (признак имеет диагностическое значение после 16 недель

беременности и характерен для токсоплазмоза и цитомегалии). Пневматоз кишечника (выявляется в 25% наблюдений с ВУИ). Пузырьки газа в желчном пузыре. Гиперэхогенные большие почки при нормальных размерах мочевого пузыря (обычно сочетаются с умеренным или выраженным многоводием и характерны для цитомегалии). Двустороннее повышение эхогенности легких (в сочетании с незначительным плевральным выпотом и многоводием является признаком внутриутробной пневмонии).

5. Структурные дефекты (пороки развития внутренних органов плода).

Список литературы

1. Внутриутробные инфекции. Диагностика и лечение: М. В. Голубева, Л. Ю. Барычева, Л. В. Погорелова — Санкт-Петербург, Феникс, 2017 г.- 256 с.
2. Внутриутробные инфекции: И. С. Сидорова, И. О. Макаров, Н. А. Матвиенко — Москва, Медицинское информационн, 2016 г.- 176 с.
3. Айламазян Э. К. Современное состояние проблемы перинатальных инфекций // Вестн. Рос. асс. акуш. гинекол. — 2015. — № 2, с. 3-11
4. Аксенов О. А., Мельникова В. Ф. Интерферогенез в плаценте при инфекционном поражении // Матер. III Всесоюзн. конф. дет. патологоанатомов. — Харьков, — 2015. — С. 156-158.
5. Беккер С. Внутриутробная инфекция. — Л.: Медицина, 2016. - 248 с.

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

8 группы

Морозовой Юлии Владиславовны

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 93 балла (отлично)

РЕЦЕНЗЕНТ:  (Мигулина Н.Н)