

Внутрішньоутробна інфекція – ведення вагітності (клінічна лекція)

Т.Г. Романенко, М.В. Хіменко, І.П. Мельничук

Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика МОЗ України, м. Київ

Інфекційні захворювання, які виникають під час вагітності, спричиняють особливу тривогу, оскільки представляють небезпеку не тільки для матері, але й для плода. В умовах імунодефіциту вагітної складаються передумови для активації інфекції та потрапляння збудника в навколоплодові води та плаценту. Інфікування вагітної різноманітними збудниками досить часто призводить до порушення функції плаценти, невиношування, мертвородження, затримки розвитку та аномалії розвитку плода, важким захворюванням новонароджених аж до їхньої інвалідації.

Серед причин несприятливих пренатальних результатів інфекційна патологія новонароджених відіграє особливу роль, зумовлюючи близько 11–45% пренатальних втрат. Перебіг деяких інфекцій на фоні вагітності є більш важким або вони виникають тільки під час вагітності. Крім того, жінка в період вагітності вкрай сприйтлива до будь-яких інфекцій та їхніх ускладнень, яким завжди слід надавати великого значення. Проте наявність інфекції у матері є фактором ризику несприятливого завершення вагітності та пологів, але не завжди свідчить про інфікування плода. За наявності інфекції у матері плід інфікується відносно рідко від 2% до 12%.

Пренатальні інфекції – це захворювання плода або новонародженого, які виникають внаслідок гематогенної (трансплацентарної), амніальної, висхідної або низхідної інфекції, яка розвивається в пізній фетальний період (після 22-го тижня вагітності) з клінічними проявами захворювання протягом раннього неонатального періоду.

Термін «внутрішньоутробне інфікування» відображає факт інвазії мікроорганізму в організм плода, що не завжди призводить до розвитку патології. Цей термін не можна використовувати як діагноз.

Внутрішньоутробна інфекція (ВУІ) – це захворювання плода з відповідними клінічними проявами. Діагноз ВУІ у новонародженого встановлюють на основі виявлення збудника в крові, спинномозковій рідині та інших джерел виявлення антитіл IgM та низькоактивних антитіл (АТ) IgG до патогену в пуповинній крові. До гнійно-запальних ВУІ відносять захворювання, що виявляють у перші 3 доби життя новонародженого.

Спектр збудників ВУІ є дуже різноманітним. До них відносять: бактерії, віруси, гриби, найпростіші, мікоплазми, хламідії. Найчастіше спостерігається поєднання збудників – бактеріально-вірусна змішана інфекція.

Фактори ризику виникнення ВУІ:

- хронічні вогнища інфекції в організмі матері (в тому числі наявність запальних захворювань органів малого таза та уrogenітальні інфекції);
- первинне інфікування під час вагітності, активація інфекційного процесу;
- патологічне зниження загального та місцевого імунітету (анемії, тромбоцитопенії, автоімунні захворювання, переохолодження, стрес);

- підвищення проникності плацентарного бар'єру в II і III триместрах вагітності;
- обтяжений акушерсько-гінекологічний анамнез;
- несприятливі соціально-побутові фактори, професійні шкідливості, шкідливі звички.

Шляхи інфікування плода патогенними мікроорганізмами:

- гематогенний шлях (тільки при первинному інфікуванні, через кров, через плацентарний бар'єр – трансплацентарний шлях);
- висхідний шлях – збудники проникають з піхви через навколоплодові оболонки;
- низхідний шлях – через маткові труби;
- трансмуральний – через біометрій та децидуальну оболонку;
- контактний шлях – під час пологів при проходженні через пологові шляхи.

Ускладнення для плода та вагітної, що можуть виникнути внаслідок ВУІ:

- ембріопатії, фетопатії (пошкодження плода внаслідок ВУІ);
- пошкодження плода внаслідок передчасних пологів;
- інфікування плода під час пологів;
- загострення інфекційного процесу у матері;
- реактивація латентної інфекції у матері;
- розвиток у жінки висхідної інфекції (ендометрит, сепсис);
- смерть плода;
- смерть матері.

Патогенетичні аспекти ВУІ

Висхідний шлях інфікування:

- характерний для ППСШ;
- інфікування може відбутись як антенатально, так і інтранатально;
- під час пологів відбувається контакт поверхні тіла з інфікованими пологовими шляхами.

Навколоплодові води мають захисні властивості, проте вони тільки затримують ріст мікроорганізмів. → Після розриву навколоплодових оболонок мікроорганізми потрапляють у навколоплодові води. → Плід заковтує інфіковані води → гематогенне поширення збудника по всіх органах плода → виникнення вогнищ запалення в нирках плода → виділення інфікованої сечі (порочне коло).

Гематогенний шлях інфікування:

- необхідна наявність бактеріємії, віремії або паразитемії;
- формуються вогнища інфекції в плаценті з наступним інфікуванням плода;
- для вірусів характерно безпосереднє проникнення до плода;
- приєднання гестозу зазвичай полегшує поширення інфекції, оскільки при ньому відбувається підвищення проникності плацентарного бар'єру.

Патогенетичний вплив ВУІ на плід містить декілька складових:

- порушення процесу імплантації та плацентації (низька плацентація, передлежання плаценти);
- зниження метаболічних процесів та імунологічного захисту плода;
- патологічна дія мікроорганізмів та їхніх токсинів (інфекційне захворювання, гіпоксія плода, затримка розвитку плода – ЗРП).

Діагностика ВУІ складна та можлива лише за умови поєднання клінічних та лабораторно-інструментальних методів дослідження.

Клінічний метод:

- ускладнений перебіг вагітності;
- прояви інфекції у матері.

Методи, що дозволяють оцінити стан фетоплацентарної системи:

- ехографія (фетометрія, поведінкова активність плода, його тонус, кількість навколоплодових вод, «зрілість плаценти»);
- доплерографія: матково-плацентарний кровотік (МПК); фетоплацентарний кровообіг (ФПК);
- кардіотокографія (КТГ);
- комп'ютерна кардіоінтервалографія (КІГ).

Мікробіологічні та серологічні дослідження:

- мікроскопія (підвищений вміст лейкоцитів, кокова флора, ознаки дисбіозу, грибкова флора);
- бактеріальний посів (наявність анаеробних і аеробних бактерій, грибової флори);
- ПЛР-діагностика;
- імуноферментний аналіз (ІФА) – виявлення в сироватці специфічних антитіл до збудників (IgM, IgG, IgA в діагностично значущих титрах).

– Дослідження хоріона (біопсія хоріона) – культуральний метод, ПЛР-діагностика.

– Дослідження навколоплодових вод (амніоцентез) – культуральний метод, ПЛР-діагностика.

– Дослідження пуповинної крові плода (кордоцентез) – культуральний метод, ПЛР-діагностика та специфічна імунна відповідь (IgM) плода.

– Морфологічне дослідження плаценти, дані автосії.

– Клінічне оцінювання стану новонародженого («незрілість» при доношеному терміні вагітності, маніфестація інфекційного захворювання, вроджені вади розвитку).

Непрямі методи (визначення у матері клінічних проявів інфекційного захворювання та специфічної імунної відповіді, ультразвуковий метод) допомагають встановити попередній діагноз ВУІ.

До прямих методів діагностики ВУІ та інфекції належать:

- виявлення збудника в матеріалі, отриманому при біопсії хоріона;
- амніоцентез (ПЛР, культуральний метод);
- кордоцентез (ПЛР, культуральний метод та визначення рівня специфічних антитіл IgM).

Особливості перебігу вагітності при ВУІ

На ранніх етапах розвитку зародка (1–3 тиж вагітності) – контакт з інфекційним агентом може закінчитися порушенням розвитку плодового яйця та його загибеллю. Інфікування ембріона на 4–12-му тижні вагітності пов'язане з вірусною інфекцією, проникненням мікроорганізмів через хоріон. Плід ще не має захисних механізмів. Порушення закладки органів і систем призводить до тератогенного та ембріотоксичного ефекту.

У І триместрі специфічні клінічні ознаки наявності ВУІ відсутні, проте на їхню користь свідчать деякі ехографічні ознаки:

- підвищений локальний тонус матки;
- відшарування хоріона;
- зміна форми плодового яйця (деформація);
- прогресування істміко-цервікальної недостатності (ІЦН) функціонального характеру;
- гіпоплазія хоріона;
- збільшення або персистенція жовткового мішка;
- невідповідність розмірів ембріона розміру порожнини плодового яйця;
- відсутність редукції порожнини хоріона.

У II триместрі (з 16-го тижня) розвиваються інфекційні фетопатії – відбувається генералізація інфекції у плода. Можуть виникати такі вади розвитку, як фіброеластоз ендокарда, полікістоз легень, мікро- і гідроцефалія (ранні фетопатії).

У III триместрі плід реагує на впровадження збудника локальною реакцією. Можуть виникнути енцефаліт, гепатит, пневмонія, інтерстиційний неврит. Вплив вірусів найчастіше проявляється:

- ознаками незрілості;
- стигмами дизембріогенезу;
- затяжним адаптаційним періодом;
- значною втратою маси тіла в ранній постнатальний період.

Дані ехографії в II і III триместрах вагітності, що свідчать про розвиток інфекції у плода:

- затримка розвитку плода (ЗРП);
- гіпоксія плода;
- плацентарна недостатність;
- багатоводдя або маловоддя;
- збільшення або зменшення товщини плаценти, наявність патологічних включень;
- контрастування базальної мембрани;
- наявність суспензії в навколоплодових водах;
- кальцифікати в печінці, селезінці та головному мозку плода;
- полікістоз легень, нирок плода;
- ехогенні фіброзні включення на папілярних м'язах і стулках клапанів серця плода;
- розширення петель кишечника.

Ознаки інфекційного процесу підтверджуються також результатами морфологічного дослідження посліду.

Особливості перебігу вірусних інфекцій під час вагітності

Патологічні зміни при вірусних інфекціях можуть мати різний ступінь вираженості і носити локальний або генералізований характер. При цьому вираженість та глибина запальних змін залежать в першу чергу від функціонального стану імунної системи хворого.

У період вагітності відбувається фізіологічна перебудова імунітету – зниження функції клітинної ланки і поступове наростання активності гуморальної. Фізіологічна перебудова імунітету може сприяти більш інтенсивній реплікації вірусів при первинній або при реактивації хронічної вірусної інфекції. Активна реплікація при цьому супроводжується віремією. Віремія в свою чергу сприяє трансплацентарній передачі вірусу (особливо при станах, які супроводжуються порушенням фетоплацентарного бар'єру). Вірус, що потрапив в організм плода активно реплікується та поширюється через відсутність достатнього імунного опору. Ступінь ураження плода при цьому залежить від інтенсивності розмноження вірусу та від терміну гестації, під час якого відбувається розвиток інфекції (табл. 1). Слід

Характеристика внутрішньоутробних уражень при вірусних інфекціях

Тип ураження	Термін гестації, дні	Характер уражень
Бластопатія	0-14	Загибель ембріона, мимовільний викидень чи формування системної патології плода
Ембріопатія	15-75	Вади розвитку на органному чи клітинному рівні (справжні вади), мимовільний викидень
Рання фетопатія	76-180	Розвиток генералізованої запальної реакції з переважанням альтернативного і ексудативного компонента з переходом до фіброзно-склеротичної деформації органів (хибні вади), переривання вагітності
Пізня фетопатія	З 181-го дня	Розвиток маніфестної запальної реакції з ураженням різних органів і систем (гепатит, енцефаліт, тромбоцитопенія, пневмонія)

зазначити, що тератогенний ефект у різних вірусів виражений у різному ступені.

Щодо вторинного інфікування вірусною інфекцією під час вагітності, то це значно рідше призводить до ВУІ плода, оскільки в організмі серопозитивної жінки вже наявні видо- та типоспецифічні антивірусні АТ. І тому інтенсивність вірусної реплікації та ступінь віремії при цьому суттєво стримується. Це і визначає суттєво менший ризик передачі вірусу до плода при вторинному інфікуванні. Ураховуючи те, що плід під час інфікування одночасно з вірусом отримує ще й від серопозитивної матері протівірусні IgG, які перешкоджають активній реплікації вірусу та обмежують його поширення, і ВУІ все ж відбувається, то захворювання у плода та новонародженого перебігає значно легше без клінічної маніфестації.

Доведено, що важке внутрішньоутробне ураження плода вкрай рідко пов'язане з вторинною вірусною інфекцією. Також відомо, що латентний перебіг вірусної інфекції (відсутня активна реплікація вірусу) під час вагітності не супроводжується ВУІ.

Генітальний герпес. Генітальний герпес – це вірусне рецидивне захворювання, що спричинюється вірусом простого герпесу (ВПГ) I та II типу і проявляється еритематозно-папульозним висипом на слизовій оболонці статевих органів, які пізніше трансформуються в пухирці різного діаметра. Через 2–3 доби пухирці лопаються, утворюючи болючі виразки, які через тиждень підсихають з утворенням кірочки.

У дискордантних подружніх парах, у котрих жінка серонегативна, дуже високий ризик виникнення первинного інфікування під час вагітності. Частота захворюваності на генітальний герпес серед жінок вища, ніж серед чоловіків. Жінки хворіють на генітальний герпес у 4 рази частіше, ніж чоловіки. Шлях передачі – контактний, вертикальний, статевий: через біологічні рідини (слина, сперма, цервікальний секрет); контакт з герпетично ураженою шкірою чи слизовою оболонкою. Під час латентної фази вірус знаходиться та реплікується в гангліях задніх корінців спинного мозку.

Клінічні прояви: висип; свербіж, печіння, біль в місці висипу; виділення з піхви та сечівника; дизуричні прояви; збільшення пахових лімфатичних вузлів, у 2/3 первинно інфікованих вагітних може розвиватися загальна слабкість та субфебрильна температура тіла; у 10–15% можлива гостра затримка сечі; у 25% можливий розвиток асептичного менінгіту.

Можливе приєднання грибкової та бактеріальної інфекції. Під час первинного зараження вірусом вагітна може виділяти вірус протягом 8–100 діб. Виділення вірусу спостерігається протягом 3–4 діб до клінічних проявів висипу та протягом 7 діб після зникнення висипу.

Особливості герпетичної інфекції під час вагітності

- Генітальний герпес під час вагітності частіше рецидує, ніж поза вагітністю.
- Часто може бути нерозпізнаний, оскільки клінічно мо-

же маскуватись під рецидивний кандидоз.

- Первинна ВПГ-II – інфекція у матері без наявності антитіл до ВПГ-I може зумовлювати високу частоту передчасних пологів.
- ВУІ у I триместрі призводить до мимовільного викидня.
- Можливий розвиток уродженого герпесу, який проявляється мікроцефалією, мікрофтальмією та хоріоретинітом.
- Рецидивний генітальний герпес у 2/3 вагітних має безсимптомний перебіг, лише в 1–5% випадків призводить до неонатальної інфекції.
- Зі збільшенням терміну вагітності та наростанням гестаційної імуносупресії спостерігається збільшення частоти рецидивів та збільшення частоти безсимптомного виділення вірусу.
- У 90% випадків неонатального герпесу новонароджені інфікуються під час пологів при безпосередньому контакті з інфікованим секретом пологових шляхів.
- При рецидивній інфекції ризик її передачі антенатально невеликий, проте при порушенні матково-плацентарного бар'єру він збільшується у рази.
- Первинні симптоми неонатального герпесу зазвичай неспецифічні, тому проходить деякий час до початку адекватної терапії.

Діагностика

- Клінічні прояви – характерний висип.
- Метод ПЛР – за допомогою специфічних тестів сероконверсії на АТ ВПГ-I та ВПГ-II можна довести первинне інфікування.
- Виявлення в парних сироватках титрів IgG-антитіл з інтервалом 3–4 тиж.
- Визначення титрів IgM та IgA при вторинній інфекції з клінічними проявами чи без них є недоцільним, оскільки не завжди відбувається значущий (вагомий) ріст титру АТ.
- У сумнівних випадках реактивації герпесу – ПЛР-діагностика.

Лікування під час вагітності

I триместр

- Протівірусна терапія (тільки при дисемінованій ВПГ-інфекції) ацикловір 5–10 мг внутрішньовенно 3 рази на день протягом 10 днів.
- Імунокорекція – нормальний людський імуноглобулін 25 мл або октагам 2,5 мг внутрішньовенно краплинно 3 рази через день.
- Місцева терапія (анілінові барвники).
- Контроль – через 4 тиж – цервікальний зіскрібок на ВПГ (ПЛР).

II та III триместри

- Протівірусна терапія – ацикловір 200 мг 5 разів на добу протягом 2–3 тиж. При дисемінованій ВПГ-інфекції (ацикловір 5–10 мг внутрішньовенно краплинно 3 рази на день протягом 10 днів).

Ризик інфікування плода при різних варіантах перебігу ЦМВІ під час вагітності

Варіант перебігу ЦМВІ	Наявність вірусемії	Антигени ЦМВ	Анти-ЦМВ АТ	Ризик інфікування плода
Латентний	Ні	Не виявляється	IgG	Вкрай низький
Персистивний	Ні	Виявляється	IgG	<2%
Реактивація вірусу	Так	Виявляється	Наростають IgG, можлива поява IgM	<8%
Первинне зараження	Так	Виявляється	IgM, поступове наростання низькоавідних IgG в парних сироватках	<50%

- Імунокорекція – нормальний людський імуноглобулін 25 мл або октагам 2,5 мг внутрішньовенно краплинно 3 рази через день; свічки віферон 2 рази на добу ректально 10 днів.
- Місцева терапія (крем ацикловір до 6–8 разів на добу.
- Контроль – через 4 тиж – цервікальний зскрібок на ВПГ (ПЛР).

Для зменшення кількості оперативних розроджень з приводу генітального герпесу можна рекомендувати **супресивну терапію ацикловіром** напередодні пологів. Доза в 200 мг 4 рази на добу протягом 2–3 тиж напередодні пологів великою мірою забезпечує безпеку для плода та скорочує кількість кесаревих розтинів. Також, крім застосування протівірусних препаратів під час пологів, усім роділлям рекомендують скоротити кількість вагінальних досліджень та забороняється використання будь-яких акушерських інвазивних процедур (амніотомія).

Показання до операції кесарева розтину у вагітних з ВПГ

- Первинне інфікування жінки в останній місяць вагітності (відсутність у крові захисного рівня проти-герпетичних АТ).
- Наявність специфічного висипу напередодні пологів.
- Виділення ВПГ з каналу шийки матки напередодні пологів.
- Важкий перебіг рецидивної інфекції з наявністю резистентності до препаратів ацикловіру.

Якщо, все ж відбулися вагінальні пологи, тоді новонародженому призначають лікувальні дози ацикловіру. Ізолюють до одужання матері. Проводять серологічне дослідження ПЛР – аналіз сечі, калу, а також виділень з очей та зіва. У післяпологовий період обов'язкова умова – грудне вигодовування, адже грудне молоко – це джерело протигерпетичних АТ, навіть якщо в ньому виявляють антигени ВПГ.

Цитомегаловірусна інфекція (ЦМВІ). ЦМВІ – представник сімейства герпес вірусів, що спричинюють інфекцію з латентним перебігом. Шлях передачі – контактний з біологічними рідинами хворого та статевим шляхом. При первинному інфікуванні вагітної можливий вертикальний шлях передачі у 30–50% випадків. Шляхи вертикальної передачі вірусу – антенатальний (трансплацентарно, висхідний шлях), постнатально – з грудним молоком.

Клінічні прояви, як правило, неспецифічні, характерні для будь-яких вірусних інфекцій та включають: катаральні прояви; лихоманку; фарингіт; лімфаденопатію; у людей з ослабленим імунітетом та у плодів може спричинити міокардит, гепатит, сліпоту; хронічна інфекція має безсимптомний перебіг. Після перенесеного захворювання вірус не елімінується (не виводиться) з організму, а перситує в лімфатичних вузлах, може виділятися з сечею, кров'ю, слиною, піхвовим секретом та спермою протягом декількох тижнів та місяців після зараження.

Ризики для плода

- Імовірність важкого ураження плода збільшується при первинному інфікуванні вагітної та при інфікуванні на більш ранніх термінах.
- При первинній інфекції у матері плід інфікується у 30–50% випадків.
- При вторинному інфікуванні під час вагітності, ризик інфікування плода не перевищує 2%, через наявність в організмі вагітної анти-ЦМВ-імунітету, тобто Т-лімфоцитів (CD8), специфічних клітин-кілерів, які забезпечують суттєвий захист плода від інфікування та важкої ЦМВІ.
- Частота передачі вірусу плода на ранніх термінах менша, ніж на пізніх.
- При інфікуванні на ранніх термінах – переривання вагітності, на пізніх – вади розвитку плода, ЗРП.
- Жовтяницю, пневмонію, гепатоспленомегалію виявляють у 5–10% інфікованих новонароджених, з них 11–20% помирають, 10% мають пізні прояви захворювання – сліпота, глухота, енцефалопатія; 5% – порушення розумового та фізичного розвитку.

У табл. 2 представлені ризики інфікування плода при різних варіантах перебігу ЦМВІ.

Діагностика ЦМВІ

Культивування вірусу є золотим стандартом для діагностики ЦМВІ. Метод ПЛР найбільш чутливий для визначення малої кількості ДНК ЦМВ. Для цього проводять серологічне дослідження з визначенням титрів АТ IgG та IgM.

- Виявлення IgM з одночасним виявленням достатніх титрів IgG – свідчить про первинне інфікування чи про реактивацію вірусу.
- Для підтвердження первинної інфекції контроль через 3–4 тиж – наростання титрів IgG на фоні IgM.
- Наростання титрів IgG в парних сироватках без виявлення IgM – реактивація вірусу.
- Виявлення незначної кількості IgG без наростання – перенесена раніше ЦМВІ.

Пренатальна діагностика включає дослідження ворсин хоріона та навколоплодові води, дослідження фетальної крові. Пренатальну діагностику проводять жінкам із лабораторними даними первинного інфікування та патологічними показниками УЗД.

NB!!! Показанням до переривання вагітності є патологічні ознаки УЗД на фоні позитивних тестів на IgM до ЦМВ у фетальній крові, навколоплодових водах.

Лікування хворих із ЦМВІ під час вагітності не проводять, проте, при виявленні високих титрів АТ та при виявленні первинного інфікування вагітної лікування проводять за допомогою протівірусних препаратів та імунокорекції (схему див. у розділі Генітальний герпес).

Особливості перебігу бактеріальних інфекцій під час вагітності

Серед бактеріальних захворювань велику питому вагу складають патологічні стани, які пов'язані з порушенням нормальної мікрофлори уrogenітального тракту (бактеріальний вагіноз). Порушення нормальної мікрофлори пологових шляхів призводять до виникнення післяпологових інфекційних ускладнень у матері, можуть спричинити переривання вагітності, передчасних пологів та ВУІ плода. Морфофункціональні, фізіологічні та біохімічні зміни в генітальному тракті вагітної приводять до того, що вагінальна мікрофлора стає більш однорідною з вираженим домінуванням лактобацил, які знижують імовірність контамінації плода умовно-патогенними мікроорганізмами під час їх проходження через пологові шляхи.

Вагінальна мікрофлора складається з грампозитивних, грамотришнєвних аеробних, факультативно-анаеробних та облигатно-анаеробних мікроорганізмів. Домінують в мікробному середовищі піхви лактобактерії. До мікрофлори Додерлейна відносять ще біфідобактерії. У вагітних біфідобактерії зустрічаються частіше і цей факт розцінюють як реакцію на відсутність чи пригнічення лактобактерій. Результати кількісного аналізу свідчать, що в цілому анаеробні організми переважають над аеробними та факультативно-анаеробними. Серед аеробних мікроорганізмів найбільш часто виділяють дифтерію, стафіло- та стрептококи, а серед анаеробних – лактобактерії, біфідобактерії, пептострептококи, превотелли, бактероїди.

Бактеріальний вагіноз (БВ). БВ – патологічний стан, який характеризується порушенням кількісного та якісного складу мікрофлори піхви, що не пов'язано з ППСШ.

Для того щоб виник БВ, однієї передачі мікроорганізму статевим шляхом недостатньо. Для розвитку захворювання необхідна наявність додаткових факторів ризику.

Фактори ризику розвитку БВ:

- застосування антибіотиків;
- тривале використання внутрішньоматкових контрацептивів (ВМК);
- перенесені чи супутні запальні захворювання статевих органів;
- гормональні порушення;
- зниження місцевого імунітету;
- стрес;
- малі дози іонізуючого випромінювання.

Особливості перебігу БВ під час вагітності:

- мікробіологічно характеризується заміною доміантної лактобактеріальної флори на змішану умовно-патогенну флору;
- БВ у I триместрі вагітності зустрічається в 2 рази частіше, ніж у II та III триместрах;
- найчастіше призводить до хоріоамніоніту, передчасних пологів, ПРПО та післяпологового ендометриту;
- первинним проявом комплексу зсувів є різке зниження рівня молочнокислої флори, що включає H_2O_2 -продукувальні лактобактерії аж до їхнього зникнення та появи гарднерел, які часто асоціюються з *Mobiluncus*, *Prevotella*, *Fusobacterium*, *Mycoplasma hominis*, *Ureaplasma urealiticum*. Така асоціація підтверджується специфічними катаболітами, які виділяються як гарднерелами, так і облигатно-анаеробними бактеріями.

Патомеханізм передчасних пологів чи ПРПО пов'язаний з місцевими проявами висхідної інфекції на плодові оболонки. Внаслідок чого відбувається підвищення рівнів біомедіаторів запалення (цитокіни, лейкотрієни та простагландини), які в свою чергу запускають механізми пологозбудження, розкриття шийки матки та вилиття навколопло-

дових вод. Багато мікроорганізмів при БВ виділяють різні муколітичні ферменти, які долають локальні бар'єрні механізми слизової оболонки каналу шийки матки та проникають в клітини епітелію навколоплодових оболонок та цим самим викликають субклінічні внутрішньоматкові інфекції під час вагітності.

Клінічна картина: наявність надмірних виділень з неприємним запахом сірого чи білого кольору, можуть пінитися; свербіж, дизуричні прояви; відсутність запального процесу на стінках піхви; у великій кількості жінок відсутні будь-які суб'єктивні скарги.

Діагностика

Попередній діагноз установлюють на підставі:

- гінекологічного обстеження, під час якого проводять забір матеріалу;
- вираженої клінічної симптоматики.

Мікробіологічне дослідження є найбільш достовірним етапом в діагностиці БВ. За допомогою ПЛР та ЛЛР можна виявити такі бактерії, як гарднерели уреоплазму, мікоплазму та мобілунокс, проте ці бактерії є комменсалами піхви і тому потрібно проводити не тільки якісний, а й кількісний аналіз.

Лікування під час вагітності

I триместр

- Місцева терапія (тержинан, далацин, бетадин).
- Місцеві пробіотики (нормофлор, гінофлор).
- Перорально при недостатній ефективності місцевої терапії (амоксацилін).
- Контроль мазка через 2 тиж.

II та III триместр

- Місцева терапія (тержинан, далацин, бетадин).
- Місцеві пробіотики (нормофлор, гінофлор).
- Перорально при недостатній ефективності місцевої терапії (метронідазол, кліндоміцин).
- Імунокорекція (віферон).
- Контроль мазка через 2 тиж.

Паралельно проводять оцінювання та корекцію мікрофлори кишечника.

Стрептококова інфекція

Стрептококи – грампозитивні факультативні анаеробні коки, умовно-патогенні мікроорганізми, які є збудниками пренатальних інфекцій. У перинатології найбільш небезпечними стрептококами є *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus agalactiae*, які найчастіше є причиною інфекції у новонароджених, особливо у недоношених та у матері.

Ризики для плода

Пренатальні ризики виникають при вертикальному зараженні плода чи новонародженого.

Streptococcus agalactiae викликає важкі захворювання органів дихання, менінгіти, септицемії.

Streptococcus pyogenes (β-гемолітичний стрептокок групи А) викликають інфекції дихальних шляхів (фарингіт, скарлатина), шкірні та ранові інфекції, сепсис, гломерулонефрит.

Виділяють дві форми інфекції новонароджених: рання атака – рання форма, зумовлена вертикальною передачею збудника, та пізня атака – розвивається через 1–6 тиж після народження зумовлена горизонтальною інфекцією.

Летальність складає близько 25% випадків та у 20% випадків важкі неврологічні порушення, сепсис.

Ризик для плода значно підвищується при ПРПО. Профілактика ампіциліном значно знижує частоту виникнення інфекції у дітей.

Діагностика

- Культуральний метод (на кров'яному агарі аеробно та анаеробно) – виявлення *Streptococcus agalactiae* та

Streptococcus pyogenes в культурах крові, спинномозкової рідини, сечі (бакпосів матеріалу).

- Виявлення збудників у пробах шкіри, слизових оболонках та мезонію – свідчить про обсіменіння, а не про захворювання.

- Доцільно проводити скринінг усіх вагітних в III триместрі вагітності на заселення стрептококами групи В, хоча згідно з протоколом «Про пренатальні інфекції» №906 скринінг не проводиться.

Лікування

При виявленні стрептококів навіть без клінічної симптоматики необхідна пеніцилінотерапія. Можливе застосування цефалоспоринів та макролідів. Новонародженим при стрептококовій інфекції також призначають високі дози пеніцилінів чи цефалоспоринів.

За наявності факторів ризику (безводний період при доношеній вагітності понад 18 год, лихоманка під час пологів – температура понад 38 °С, інфікування стрептококами групи В попередньої дитини, але не позитивні результати бактеріологічного дослідження під час попередньої вагітності, бактеріурія стрептококом групи В) – на початку пологів проводять внутрішньовенне введення 5 млн пеніциліну потім по 2,5 млн внутрішньовенно кожні 4 год до народження дитини або напівсинтетичного антибіотика пеніцилінового ряду 2,0 потім 1,0 кожні 6 год протягом пологів (А).

Мікоплазмова інфекція

Мікоплазми – грамнегативні поліморфні бактерії, які не мають клітинної стінки.

Mycoplasma hominis та *Ureaplasma urealyticum* знаходяться в слизових оболонках уrogenітального тракту. Колонізація новонароджених відбувається під час проходження через пологові шляхи. Близько 30–50% новонароджених дівчаток стають безсимптомними носіями, тоді як хлопчики практично не інфікуються. Клінічний перебіг у вагітної частіше безсимптомний, рідше цервіцити, цистити.

Особливості перебігу вагітності та ризику для плода:

- мимовільний викидень, передчасні пологи;
- народження дітей з малою масою тіла;
- мертвонародження;
- хоріонамніоніти;
- післяпологові ускладнення матері;
- при інфікуванні плода під час пологів є причиною виникнення кон'юнктивіту, вродженої пневмонії, респіраторного дистресс-синдрому плода, хронічних захворювань легень.

Само по собі інтранатальне інфікування плода мікоплазмами ще не є ознакою специфічної інфекції дитини. Факторами розвитку запального процесу є: недоношеність, незрілість плода, обтяжений перебіг вагітності.

У випадку колонізації мікоплазмами доношеного новонародженого в подальшому відбувається елімінація мікоплазм без розвитку клінічних проявів інфекції.

Проте, на думку багатьох дослідників, мікоплазми виконують роль комесалів уrogenітального тракту та лише при виникненні особливих умов можуть призвести до інфекційних ускладнень у матері та плода, найчастіше в асоціації з іншими патогенними чи умовно-патогенними мікроорганізмами.

З даної точки зору, наявність *Mycoplasma hominis* та *Ureaplasma urealyticum* в навколоплодових водах розглядається як нейтральні маркери колонізації бактеріями амніотичної рідини та плаценти.

Діагностика

- Культуральний метод з кількісним визначенням збудників (посів матеріалу з піхви, сечівника).
- Ідентифікація ДНК мікоплазми методом ПЛР, ЛЛР.

Лікування

Науковці, які відносять мікоплазми до комесалів уrogenітального тракту, вважають, що призначення лікування під час вагітності є недоцільним. Проте прихильники теорії, що мікоплазми є абсолютними антигенами вважають, що лікування мікоплазмозової інфекції є обов'язковим у II та III триместрах. Лікування проводять за допомогою антибактеріальної терапії (посів з урахуванням чутливості), місцевої імунорекції та місцевої протизапальної терапії з подальшим застосуванням пробіотиків.

Грибкові інфекції

Кандидозні вагініти – це інфекційно-запальні захворювання, які спричинюють умовно-патогенні збудники, дріжджоподібні гриби роду *Candida*, посідають друге місце за частотою виникнення після БВ. У нормі у жінок гриби роду *C. albicans* присутні в складі мікрофлори кишечника, шкіри, накопичуються під нігтями. З піхви *C. albicans* може висіватися в кількості 10⁴ КУО/мл, при цьому не призводять до розвитку патологічного процесу. Кількість дріжджоподібних грибів роду *Candida* може підвищуватись під час вагітності, що пов'язано з фізіологічною супресією клітинного імунітету та високим рівнем глікогену, які є сприятливими умовами для росту та розвитку дріжджоподібних грибів. Важливий фактор розвитку кандидозних вагінітів є дефіцит лактобактерій, які продукують Н₂О₂. Кандидозні вагініти також можуть виникати в разі призначення будь-яких видів антибіотиків. У нелікованих антимикотичними препаратами жінок на 40-му тижні вагітності приблизно у 30% випадків спостерігається вагінальна колонізація. Клінічні прояви характеризуються свербінням та печінням в області зовнішніх статевих органів та піхви, що супроводжується білими сирнистими виділеннями, які іноді мають запах дріжджів.

Особливості під час вагітності

Можливе внутрішньоутробне зараження плода, особливо при накладанні кругових швів на шийку матки (при ІЦН) чи невіданеному ВМК.

При інтранатальному зараженні у новонародженого найчастіше розвивається кандидозний стоматит та аногенітальний шкірний кандидоз (молочниця порожнини рота, пелюшковий дерматит).

Для здорового доношеного новонародженого гриби роду *Candida* завжди є патогенними.

Зараження відбувається під час контакту шкіри та слизових оболонок плода при проходженні пологовими шляхами.

Частота інфікувань суттєво знижується, якщо перед пологами проводять санацію пологових шляхів.

Фактори ризику розвитку кандидозу у новонародженого:

- Кандидоз сечостатевої системи матері, особливо в III триместрі вагітності.
- Цукровий діабет під час вагітності.
- Недоношеність.
- Наявність критичних ситуацій (реанімація, штучна вентиляція легень, парентеральне харчування та ін.).
- Нейтропенія та інші порушення імунітету.

Діагностика ґрунтується на клінічній картині та мікроскопічному дослідженні мазка з піхви. Також застосовують культуральний метод.

Під час лікування застосовують антимикотичні препарати місцево, за недостатньої ефективності системно перорально застосовують також імунорекцію та пробіотики.

Протозойні інфекції. Токсоплазмоз

Токсоплазма – внутрішньоклітинний паразит, основним переносником якого є тварини сімейства кішок. Близько 20–40% вагітних є серонегативні та приблизно 1% інфікуються під час вагітності.

Шлях передачі – аліментарний, вертикальний, через пошкоджену шкіру, при гемотрансфузіях.

Клінічна картина у вагітної: катаральні явища, грипоподібні симптоми, латентний перебіг.

Клітинний та гуморальний імунітет забезпечує стійкий та пожиттєвий захист від повторного інфікування та активації вже існуючої інфекції. До 80% населення інфіковані токсоплазмами і знаходяться в стадії латентної токсоплазмової інфекції. При імунodefіцитних станах виникає реактивація інфекції, яка супроводжується множинними абсцесами головного мозку. У заражених дітей з недостатністю імунітету може виникнути генералізований і локальний процес з необоротними проявами.

Ризик інфікування плода значний при первинному інфікуванні вагітної.

Імунітет жінки, що була інфікована до вагітності, надійно охороняє плід при повторному контакті з токсоплазмою і ризик інфікування плода мінімальний за винятком імунodefіцитних станів.

При зараженні в I та II триместрі ризик уродженого токсоплазмозу всього 10–25%, проте у 65% з них захворювання має важкий перебіг.

При зараженні матері в III триместрі ризик уродженого токсоплазмозу складає 75–90%, причому у 90% новонароджених захворювання має безсимптомний перебіг.

При внутрішньоутробному зараженні можлива загибель плода та передчасні пологи.

Ранні прояви інфекції: ЗРП, мікроцефалія, внутрішньочерепні кальцифікати, гідроцефалія, хоріоретиніт, гепатоспленомегалія, жовтяниця, тромбоцитопенія.

Відомо, що безсимптомні та субклінічні форми токсоплазмозу у новонароджених не проходять безслідно: у деяких дітей з роками спостерігають неврологічні відхилення, глухоту, відставання в психічному розвитку та сліпоту як наслідок хоріоретиніту.

При первинному інфікуванні у матері плід інфікується безпосередньо через паразитемію чи побічно через вогнища токсоплазмозу в плаценті. Після латентної фази інфекція може перейти від матері до плода.

Діагностика

- Серологічним методом визначення титру АТ проти токсоплазми за допомогою ІФА, РСК.

- Враховують динаміку наростання титрів ІgG та ІgM з інтервалом 3–4 тиж.

- Тест на ІgG-антитіла на початку вагітності, за відсутності титрів контроль в інтервалі між 24, 36–38 тиж.

- 4-кратне підвищення титрів чи наявність антитіл класів ІgA та ІgM свідчать про свіжу інфекцію.

- Якщо виявлені тільки ІgG-антитіла можна запідозрити латентний перебіг інфекції – визначення ІgM.

- При патологічних показниках УЗД та при підтвердженому первинному інфікуванні вагітної проводять пренатальну діагностику, визначають ДНК збудника за допомогою ПЛР в навколоплодових водах.

- З моменту інфікування до амніоцентезу повинно пройти не менше 4 тиж для виключення хибнонегативних результатів.

Тактика та лікування

При виявленні фетальної інфекції та одночасно УЗ-ознак ураження плода вирішується питання про переривання вагітності.

При виявленні первинного інфікування у I триместрі рекомендують переривання вагітності.

За відсутності УЗ-ознак ураження плода проводять курси терапії до пологів та протягом 12 міс життя дитини (4-тижнева комбінована терапія піриметаміном, сульфадіазиним, фоліновою кислотою чергуючи з 4-тижневим курсом ровамідцину).

Після пологів досліджують пуповинну кров методом ПЦР та порівнюють серологічні проби матері та дитини. Грудне вигодування не протипоказане.

Профілактика: не вживати в їжу м'яса без термічного оброблення; виключити контакт з кішками; при роботі з ґрунтом використовувати рукавички.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Стрельская О.В. Прогнозирование перинатальных исходов на основе особенностей течения беременности, родов и инфицирования родовых путей, плаценты, амниотической жидкости и новорожденного: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. /Красноярск, 2007. – 24 с.
2. Сидельникова В.М., Антонов А.Г. Преждевременные роды. Недоношенный ребенок. – М.: ГЭОТАР – Медиа, 2006. – 448 с.
3. Клінічний протокол МОЗ України з акушерської допомоги «Перинатальні інфекції» № 906 від 27-12-2006.
4. Сидорова И.С., Макаров И.О., Матвиенко Н.А. Внутриутробная инфекция: Ведение беременности, родов и послеродового периода. – М., 2012.

Статья поступила в редакцию 07.11.2014