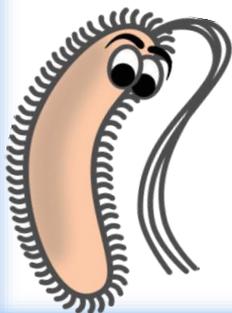




**Северо-Западный государственный
медицинский университет
имени И.И. Мечникова.
Кафедра акушерства и гинекологии
имени С.Н. Давыдова, г. Санкт-Петербург**



Инфекционные заболевания и беременность: внутриутробные инфекции (общие вопросы)



*доктор медицинских наук, профессор
Рищук Сергей Владимирович*

<http://rishchuk.ru>



Регламентирующие источники

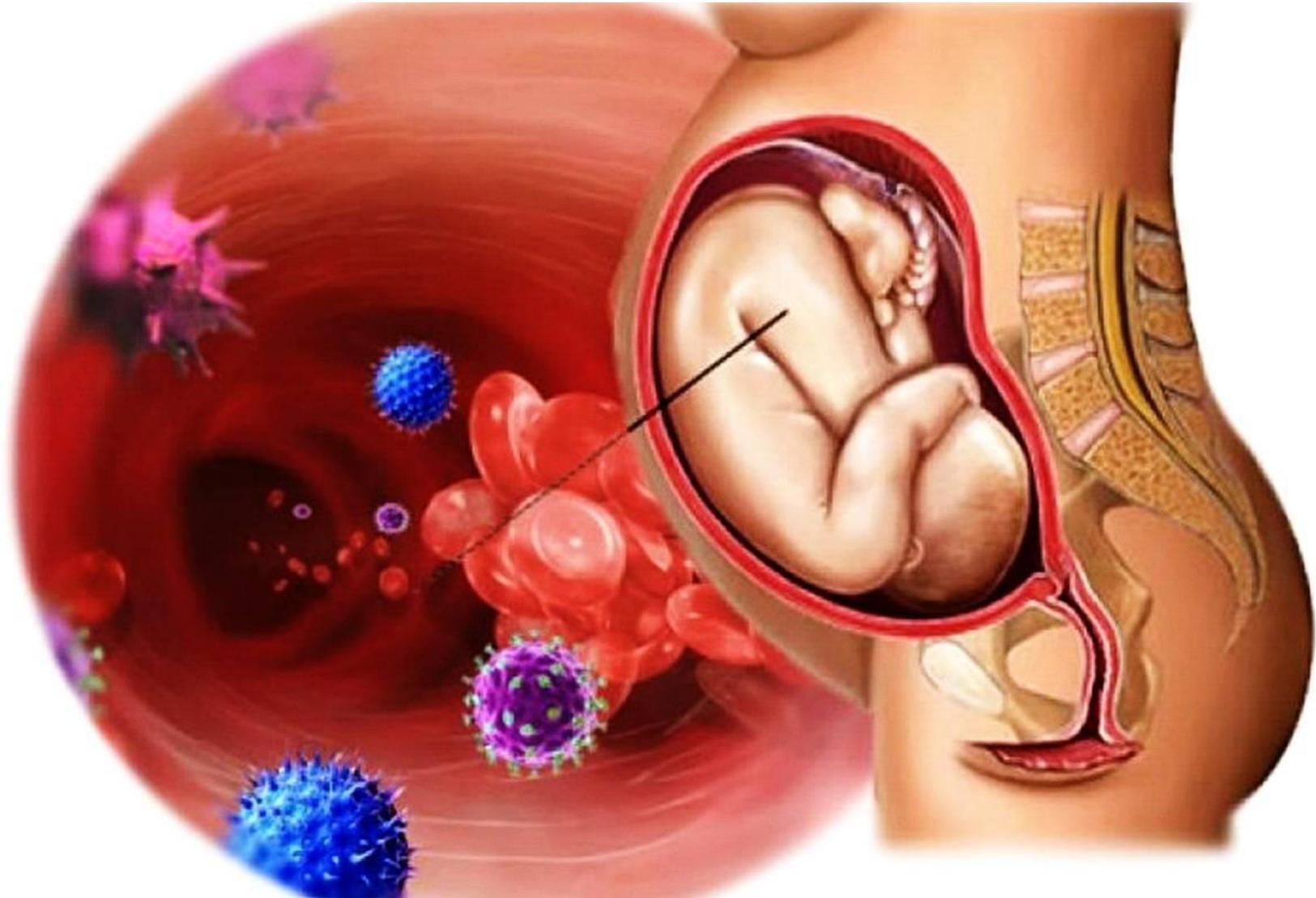
- ❑ **Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 20 октября 2020 г. №1130н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю «акушерство и гинекология»**
- ❑ **Эндотоксинемия при акушерско-гинекологической патологии: учебное пособие / С.В. Рищук, Е.И. Кахиани, Т.А. Дудниченко, О.С. Арнт, Д.С. Россолько, М.С. Гогуга. СПб.: Изд-во СЗГМУ им. И. И. Мечникова, 2020. 112 с.**
- ❑ **Рищук С.В., Кахиани Е.И., Татарова Н.А. и др. Инфекционно-воспалительные заболевания женских половых органов. Учебно-методическое пособие для студентов. СПб.: Изд-во ГБОУ ВПО СЗГМУ им. И.И. Мечникова, 2015. 76 с.**
- ❑ **Клинические рекомендации. Акушерство и гинекология. – 4 е изд., перераб. и доп. / под ред. В. Н. Серова, Г. Т. Сухих. М. : ГЭОТАР-Медиа, 2014. 1024 с.**
- ❑ **Акушерство. Национальное руководство. Краткое издание / под ред. Э.К. Айламазяна, В.Н. Серова, В.Е. Радзинского, Г.М. Савельевой. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015. 608 с.**
- ❑ **Шефер К. Лекарственная терапия в период беременности и лактации / К. Шефер, Х. Шпильманн, К. Феттер; пер. с нем.; под ред. Б.К. Романова. М.: Логосфера, 2010. 768 с.**
- ❑ **Внутриутробные инфекции в акушерстве: общие вопросы: учебно-методическое пособие / С.В. Рищук, Е.И. Кахиани, Т.А. Дудниченко, О.С. Арнт. - СПб.: Изд-во ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова Минздрава России, 2023. - 120с.**

Актуальность проблемы внутриутробной инфекции (ВУИ)

- ❑ распространенностью и тяжестью воспалительных процессов
- ❑ высоким уровнем инфицирования беременных, рожениц и родильниц
- ❑ опасностью нарушения развития плода и рождения больного ребенка
- ❑ во многом определяющим уровень младенческой смертности (в т.ч. внезапной)

Наличие инфекции у матери является фактором риска ВУИ плода, но не всегда сопровождается возникновением у него инфекционного процесса.

Общие понятия



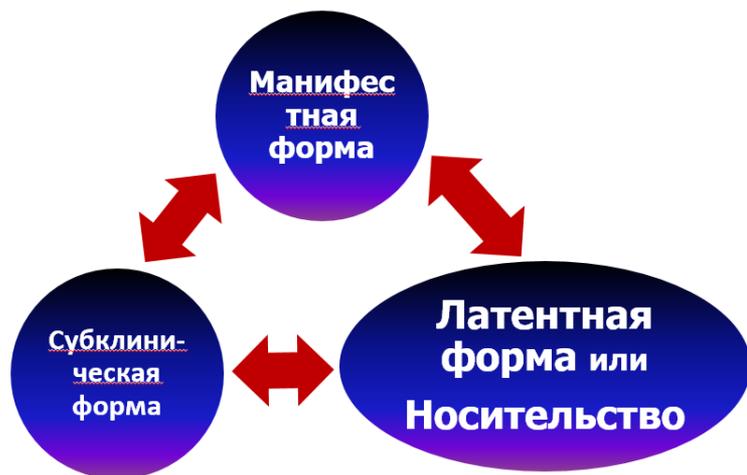
Внутриутробная инфекция (ВУИ)

Инфекционные заболевания, при которых инфицирование плода произошло в анте- или интранатальный период и сопровождаются **клиническими проявлениями**.

Это динамический процесс, развивающийся в макроорганизме в результате внедрения в него микроорганизма.

- ❑ Заболевания развиваются в результате внутриутробного (антенатального=пренатального) и/или интранатального инфицирования плода
- ❑ При этом в подавляющем большинстве случаев **источником** инфекции для плода является мать.

Варианты течения инфекционного процесса



Манифестная форма

(патоген + очаг + жалобы)

Субклиническая (инаппарантная) форма

(патоген + очаг)

Латентная (скрытая) форма /при облигатном внутриклеточном паразитизме/ (патоген)

Носительство /в случае факультативного внутриклеточного паразитизма/ (патоген)

□ инфекционная болезнь в виде:

❖ манифестной

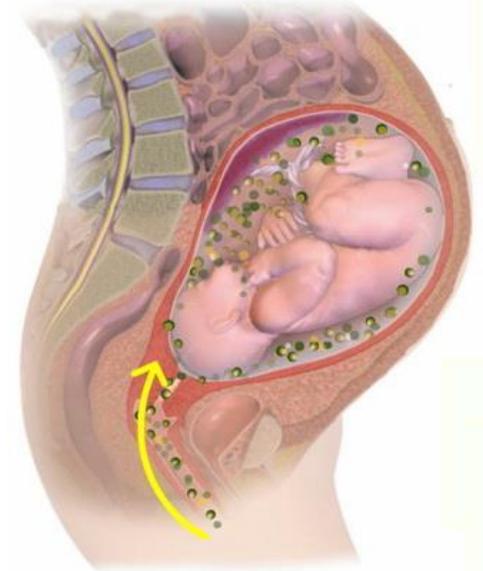
❖ субклинической (бессимптомной или инаппарантной) формы

□ латентная форма болезни или носительство

□ быстрая элиминация инфекционного агента без развития патологических проявлений

Факторы, определяющие частоту клинической манифестации и варианты течения внутриутробной инфекции у новорожденного

- ❑ свойства микроорганизма (вид и вирулентность)
- ❑ массивность инфицирования
- ❑ срок беременности
- ❑ состояние защитного потенциала макроорганизма
- ❑ пути и сроки передачи от матери к плоду



Клиническая манифестация составляет в среднем около 10% от всех случаев внутриутробного инфицирования

Внутриутробное инфицирование

Свидетельство факта инфицирования (заражения) патогеном плода в период внутриутробного развития или во время родов; при этом **отсутствуют** признаки и клинические проявления **инфекционного заболевания**

- ❑ Диагноз **внутриутробного инфицирования** у новорожденного устанавливается на основании:
 - ❖ выделения возбудителя из клеток крови, ликвора и других источников
 - ❖ при морфологическом исследовании плаценты
 - ❖ выявления IgM и низкоавидных IgG в пуповинной крови?

- ❑ Внутриутробное инфицирование **не всегда предполагает** развитие **инфекционного заболевания (внутриутробной инфекции)!**

Врожденная инфекция

Инфекционная болезнь, при которой инфицирование плода и клиническая манифестация болезни произошли внутриутробно (антенатально) и к **моменту рождения** ребенка имеются **клинические признаки инфекции**.



Эпидемиология ВУИ

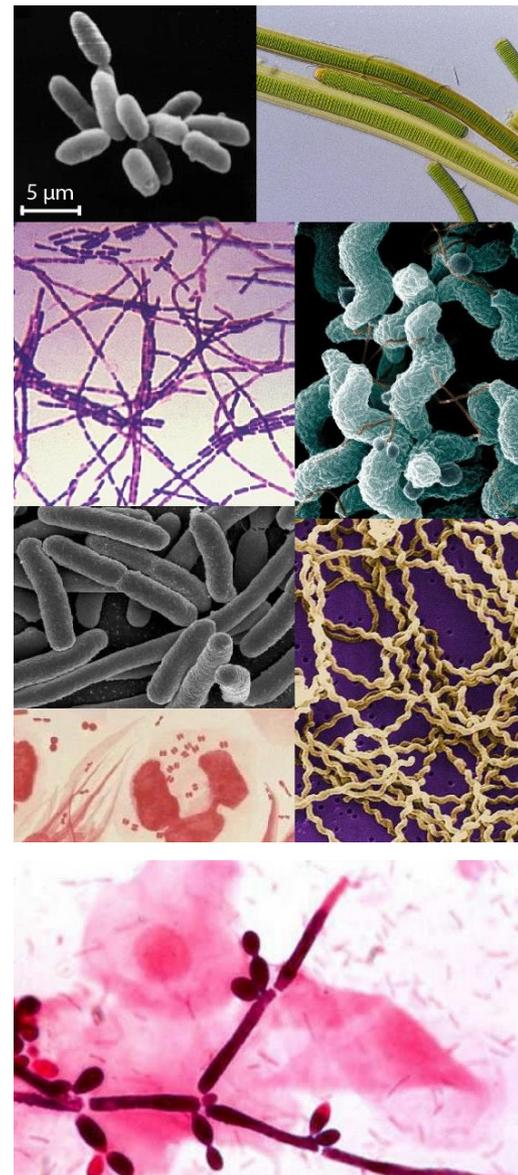
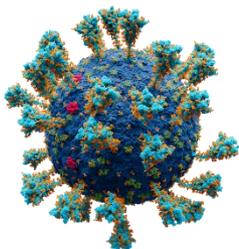
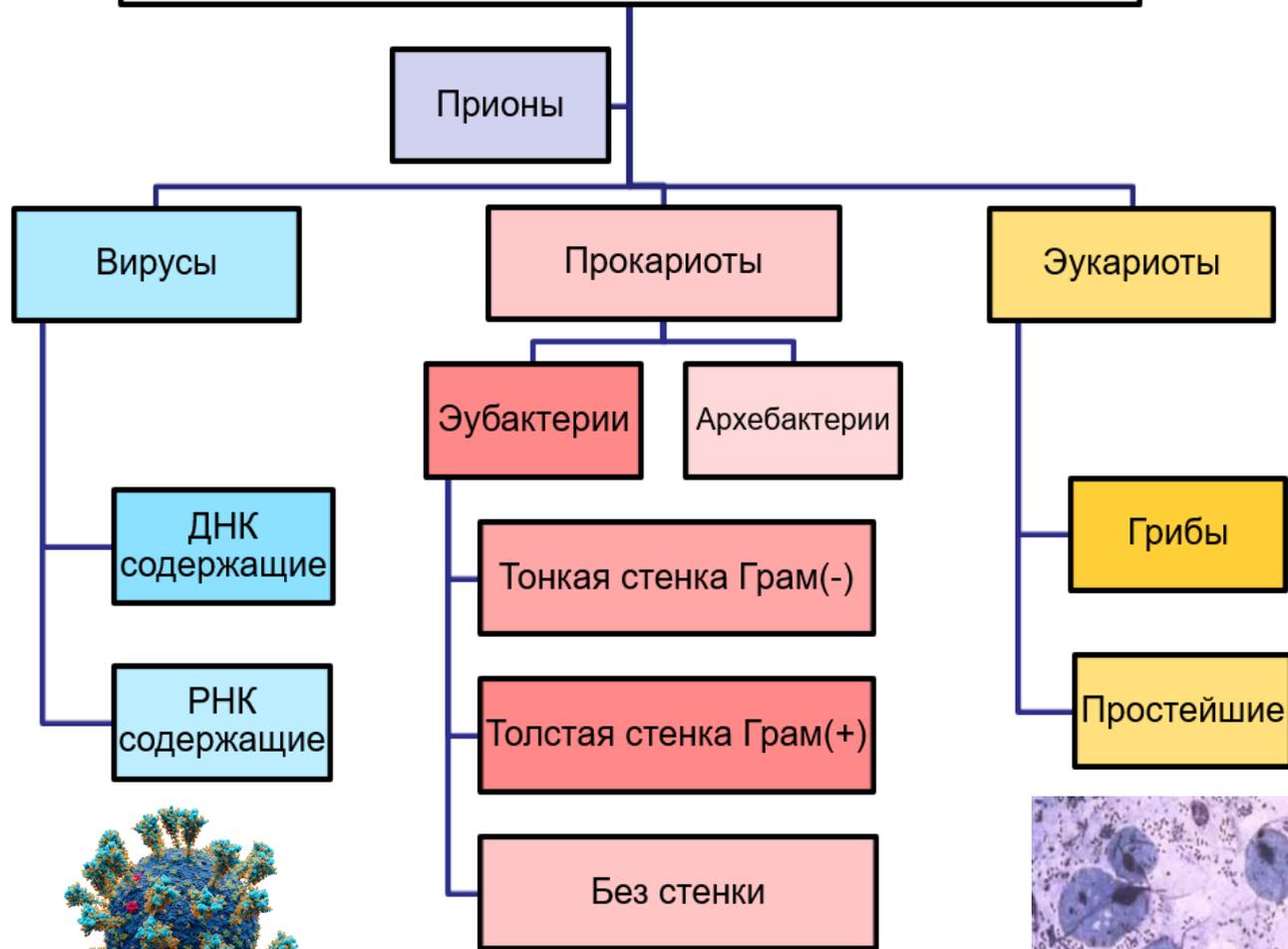
- ❑ Распространенность ВУИ в человеческой популяции может достигать **10%**; однако её истинная частота до настоящего времени не установлена из-за сложности диагностики и, в связи с этим, отсутствия тотального скрининга
- ❑ В структуре перинатальной смертности ВУИ составляет **более 30%**.
- ❑ В структуре детской смертности от ВУИ составляют до **45% и более**, находясь на 3 месте после **ОРЗ** и **врождённых пороков развития (ВПР)**.
- ❑ В структуре антенатальной смертности вследствие внутриутробной инфекции приходится:
 - ❖ на вирусную инфекцию - **27,2%**
 - ❖ на бактериальную - **17,5%**
 - ❖ на смешанную - **26,3%**

Данные зарубежных авторов о роли инфекции в мертворождении и раннего неонатального сепсиса (РНС)

- ❑ **Мертворождаемость при ВУИ: 14,9-16,8%.**
- ❑ **Ранняя неонатальная заболеваемость: 5,3-27,4%.**

Патогены, участвующие в формировании ВУИ

МИКРООРГАНИЗМЫ

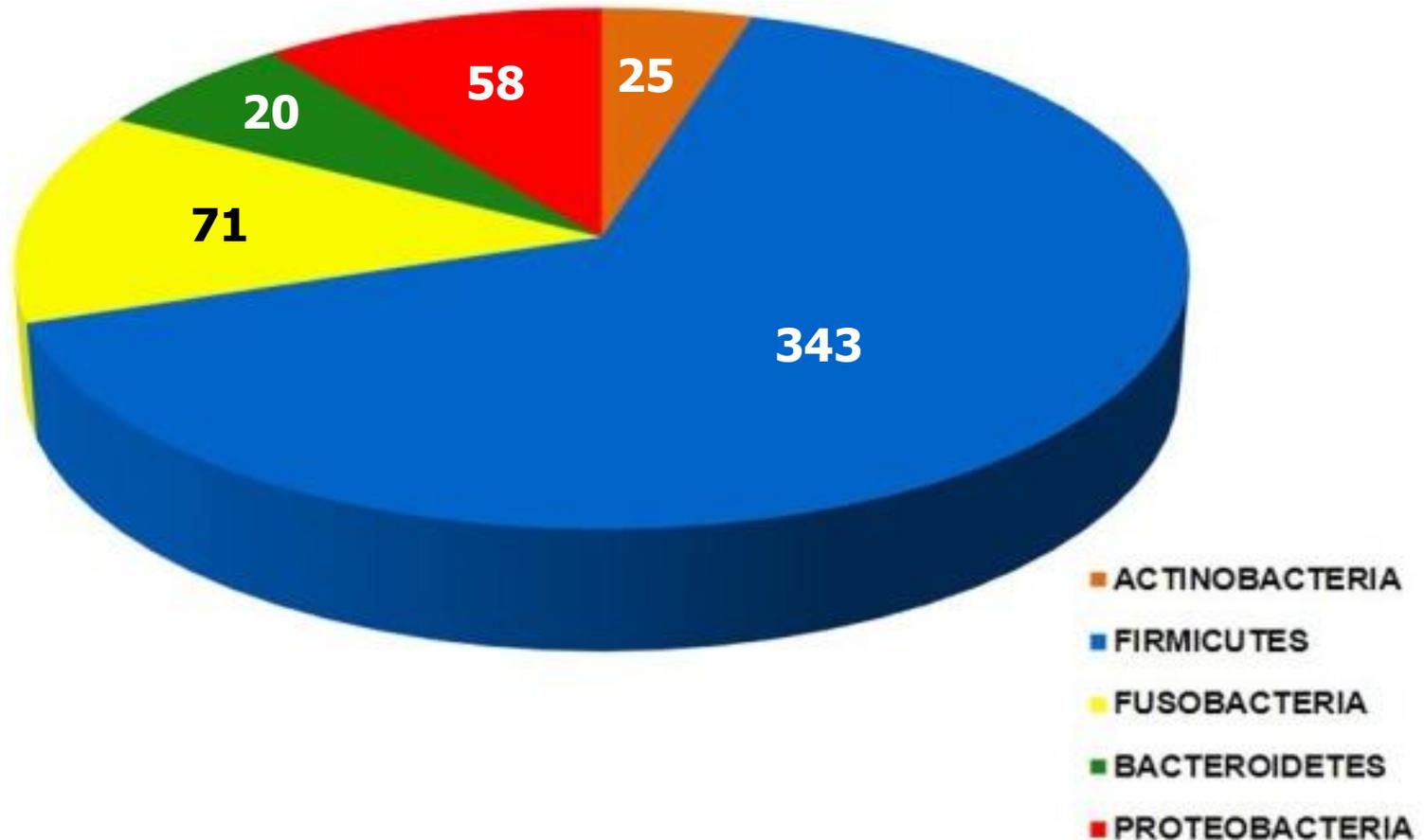


Наиболее частые возбудители при внутриутробном (антенатальном) инфицировании

- ❑ **Бактерии:** *Escherichia coli*, *Haemophilus spp.*, *Bacteroides spp.*, *Veillonella spp.*, *Listeria monocytogenes*, *Staphylococcus spp.*, *Streptococcus spp.*, *Treponema pallidum*, *Chlamydia spp.*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Mycobacterium tuberculosis*, *Mycobacterium hominis*, *Ureaplasma urealytica*, *Camphylobacter fetus*, *Borrelia burgdorferi*.
- ❑ **Вирусы:** герпесвирусы, цитомегаловирусы, вирус краснухи, пневмовирусы, вирус ветряной оспы, парвовирус В19, ретровирусы, ортомиксовирусы, папилломавирусы, энтеровирусы, вирусы гепатита, вирусы Коксаки А и В.
- ❑ **Грибы:** *Candida albicans*, *Cryptococcus neoformans*, *Torulopsis spp.*, редко *Coccidioides immitis*.
- ❑ **Простейшие:** *Toxoplasma gondii*, *Trichomonas vaginalis*, *Trypanosoma cruzi*, редко – *Plasmodium spp.*

Все инфекционные агенты, проникающие через плаценту, могут приводить к гибели эмбриона, нарушению развития плода, вызывать преждевременные роды. Развитие этой или иной внутриутробной инфекции зависит от периода, в который произошло инфицирование.

Разновидности внутриутробных бактерий женщин с внутриамниотической инфекцией и преждевременными родами (n=349)



Bacterial aetiological agents of intra-amniotic infections and preterm birth in pregnant women. Mendz G.L., Kaakoush N.O., Quinlivan J.A., 2013.

Sydney, The University of Notre Dame Australia

В антенатальный период наиболее опасны для плода вызывающие тяжелые поражения нервной системы патогены:

- ❑ **Бактерии:** *Treponema pallidum, Mycobacterium tuberculosis, Listeria monocytogenes, Campylobacter fetus, Borrelia burgdorferi*
- ❑ **Вирусы:** цитомегаловирус, парвовирус, вирусы гепатита В и С, вирус краснухи; реже – вирус опоясывающего лишая
- ❑ **Грибы:** *Candida albicans*
- ❑ **Простейшие:** *Toxoplasma gondii, Trypanosoma cruzi*

В интранатальный период чаще вызывают инфекционный процесс:

- ❑ **Вирусы:** цитомегаловирус, герпес вирус-2, вирусы гепатитов В и С
- ❑ **Грибы:** *Candida albicans*, *Cryptococcus neoformans*, *Torulopsis spp.*
- ❑ **Простейшие:** *Toxoplasma gondii*, *Trichomonas vaginalis*.

- ❖ **Инфицированность женщин детородного возраста:**
 - токсоплазмами - 20-30 %
 - вирусами цитомегалии - 50-70% —,
 - листериями - 90 % (30 % взрослых - носители листерий),
 - вирусами простого герпеса I типа - 80-95 %, вирусами II типа - 5-25 %
- ❖ **Однако клинические проявления генитального герпеса (вызывается вирусом герпеса II типа, но может и вирусом I типа) наблюдаются только у 5 % инфицированных, в остальных же случаях он протекает субклинически или бессимптомно.**
- ❖ **Доля рождения детей с признаками бактериальных внутриутробных инфекций составляет 20-36%**

TORCH - инфекции

- В 1971 г. ВОЗ выделила группу инфекций, имеющих, несмотря на выраженные различия в структуре и биологических свойствах возбудителей, сходные клинические проявления и вызывающих у плода стойкие структурные дефекты различных систем органов, наиболее важными из которых являются поражения центральной нервной системы.
- Для обозначения этой инфекционной группы А.Ж. Nahmias (1971) была предложена аббревиатура TORCH.

Данный комплекс объединяет следующие внутриутробные инфекции:

- ❖ **T-токсоплазма** – токсоплазмоз (Toxoplasmosis)
- ❖ **O (others) – другие инфекции, среди которых выделяют:**
 - а) **абсолютные:** сифилис, туберкулез, хламидиоз, энтеровирусные инфекции, гонорея, листериоз, микоплазмоз, стрептококковая инфекция;
 - б) **вероятные:** корь, эпидемический паротит, ветряная оспа, грипп А, лимфоцитарный хориоменингит, папилломавирусная инфекция
- ❖ **R – краснуха (Rubella)**
- ❖ **C – цитомегаловирусная инфекция (Cytomegalovirus - CMV)**
- ❖ **H (5) – герпетическая инфекция (Herpes simplex virus 1 и 2 типов - HSV-1 и HSV-2), гепатиты А (HAV) и В (HBV), ВИЧ-инфекция (HIV/AIDS), парвовирусная инфекция (B19V).**

STORCH и TORCHES-CLAP

- На определённом этапе в эту группу был добавлен сифилис, в связи с чем название изменилось на **STORCH**, где «**S**» – сифилис.

- В США и Западной Европе в настоящее время используется более развернутый термин **TORCHES-CLAP**, где добавлены:
 - «**E**» - Enteroviruses (энтеровирусы),
 - «**S**» - Syphilis (сифилис),
 - «**C**» - Chickenpox (вирус ветряной оспы),
 - «**L**» - Lyme disease (болезнь Лайма),
 - «**A**» - AIDS (СПИД),
 - «**P**» - Parvovirus B19 (парвовирус B19).

Особенность TORCH- и STORCH-групп

- ❑ Все инфекции являются трансплацентарными и часто протекают бессимптомно.
- ❑ При первичном заражении во время беременности патогены могут приводить к гибели и резорбции эмбриона и к выраженному тератогенному воздействию на плод (особенно на его центральную нервную систему).
- ❑ Значительно повышается вероятность выкидыша и мертворождения.
- ❑ При срочных или преждевременных родах в большом проценте случаев у новорожденных возникают пороки развития и уродства с инвалидизацией.

Ассоциация ВУИ с инфекционными заболеваниями матери

1. Эндогенная половая инфекция:

- ❖ уrogenитальный анаэробноз
- ❖ уrogenитальный кандидоз (вульвовагинальный кандидоз)
- ❖ уrogenитальный аэробноз
- ❖ уrogenитальная микоплазменная инфекция

2. Экзогенные сексуально-трансмиссивные инфекции (классические венерические)

- ❖ сифилис
- ❖ гонококковая инфекция (гонорея)

3. Экзогенные сексуально-трансмиссивные инфекции (невенерические)

- ❖ хламидийная инфекция (хламидиоз)
- ❖ трихомонадная инфекция (трихомониаз)
- ❖ уrogenитальная герпетическая инфекция (вирус простого герпеса 1 и 2 типов)
- ❖ краснуха
- ❖ цитомегаловирус
- ❖ ВИЧ/СПИД у беременных (гемоконтактная инфекция)
- ❖ вирусные гепатиты В и С (гемоконтактная инфекция)
- ❖ инфекция, вызванная парвовирусом В19

4. Экзогенные сексуально-нетрансмиссивные инфекции.

- ❖ туберкулез
- ❖ токсоплазмоз
- ❖ новая коронавирусная инфекция (SARS-CoV2)

Особенности ВУИ в современных условиях

- ❑ **Полиэтиологичность** - весь спектр возбудителей, высокая частота микробных и вирусных ассоциаций.
- ❑ **Многофакторность** воздействия инфекционного агента на беременность и плод.
- ❑ **Отсутствие корреляций** между тяжестью инфекционно - воспалительных заболеваний матери и степенью поражения плода.

Общие черты внутриутробных инфекций

- ❑ **Латентное**, или **стертое**, течение, что существенно затрудняет диагностику (особенно при внутриклеточной локализации возбудителя - хламидии, микоплазмы, вирусы и др.) и не позволяет своевременно начать этиотропную терапию.
- ❑ **Активация латентно персистирующей эндогенной инфекции** возможна при любом нарушении гомеостаза у беременной: анемия, гиповитаминоз, переутомление, стрессовые ситуации, декомпенсация экстрагенитального заболевания неинфекционной природы, эндокринные нарушения и др.

Факторы активации эндогенной инфекции

ВНУТРЕННИЕ (ЭНДОГЕННЫЕ) ФАКТОРЫ

Эндокринопатии и гормональные изменения при беременности

Нарушение в системе общего и местного иммунитета.

Нарушение соотношения облигатной и факультативной микрофлоры (анаэробная экспрессия) за счёт индукции профага в нормофлоре при лизогении.

Транслокация бактерий и их эндотоксинов из другого биотопа (ротоглотки и кишечника)

Нарушение целостности и/или атрофия участков эпителия слизистой биотопа.

ВНЕШНИЕ (ЭКЗОГЕННЫЕ) ФАКТОРЫ

Терапия антибиотиками, цитостатиками, гормональными препаратами, лучевая терапия.

Попадание патогенов в соответствующие биотопы извне (с пищей, во время половой жизни) – вариант экзогенной инфекции

Изменение оптимальной для нормофлоры биотопа pH среды

Воздействие различных химических и физических факторов (в т.ч. облучения).

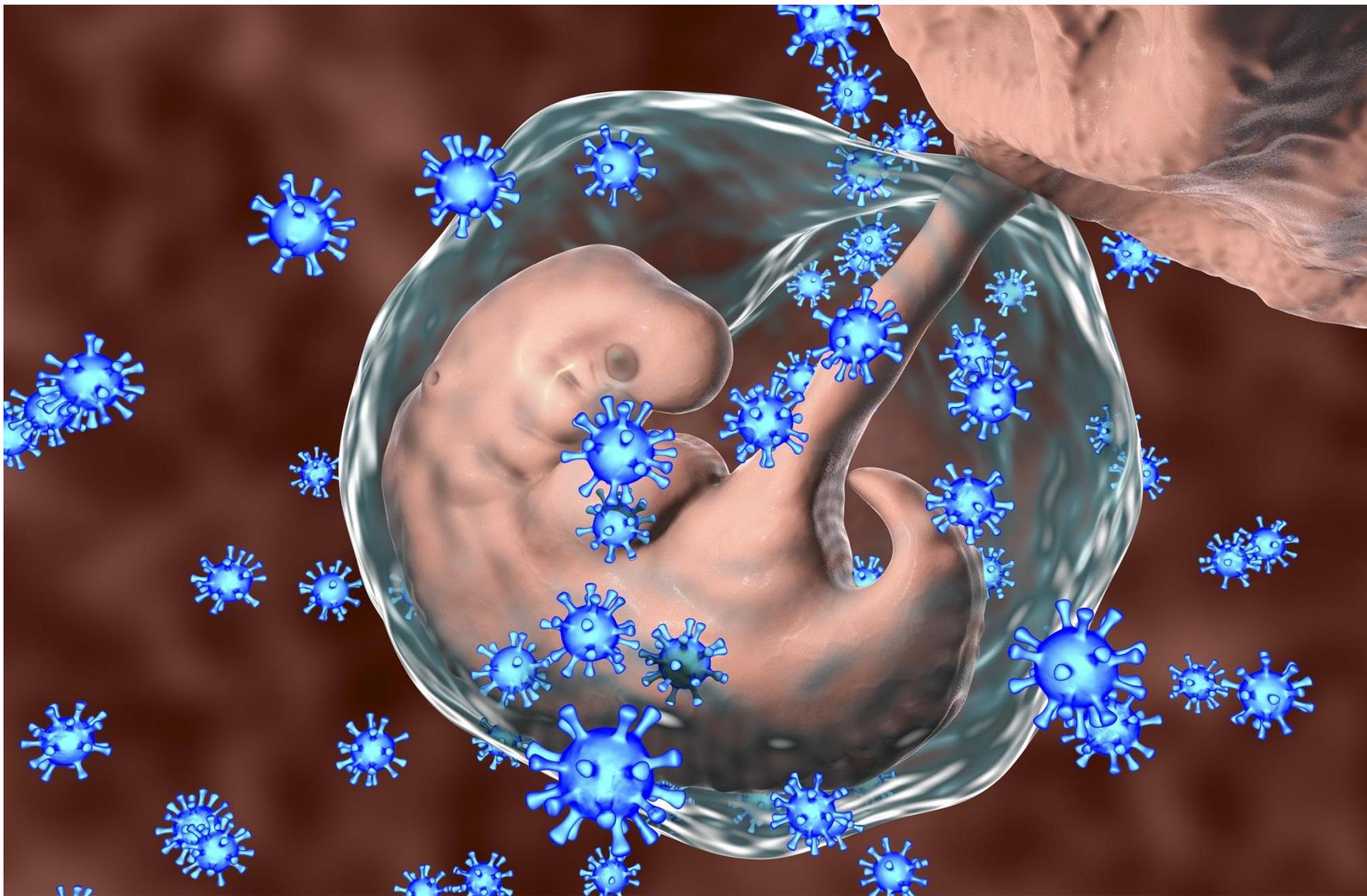
Стрессы, дефекты питания (белковое и витаминное голодание).

Пороки развития и анатомические деформации органов (в т.ч. в результате хирургических вмешательств).

Таким образом

в подавляющем большинстве случаев внутриутробное инфицирование можно рассматривать как персистирующую оппортунистическую инфекцию, протекающую нередко в латентной форме, способную к манифестации у иммунокомпromетированных детей на любом этапе их постнатального развития.

Патогенез ВУИ



Факторы риска формирования внутриутробных инфекций

- хронические очаги инфекции в организме матери (в том числе наличие воспалительных заболеваний органов малого таза, урогенитальные инфекции)
- первичное инфицирование во время беременности, активация инфекционного процесса
- патологическое течение настоящей беременности и родов
- патологическое снижение общего и местного иммунитета;
- наличие экстрагенитальной патологии (анемия, АГ, тромбофилии, аутоиммунные заболевания)
- повышение проницаемости плацентарного барьера во II и III триместрах беременности при невынашивании беременности и плацентарной недостаточности
- отягощенный акушерско-гинекологический диагноз
- наличие вредных привычек у женщин (курение, алкоголь, наркотики)
- неблагоприятные социально-бытовые факторы
- возраст матери (до 17 и старше 35 лет).

Факторы, от которых зависит исход инфицирования (развитие и выраженность) и характер поражения плода при ВУИ

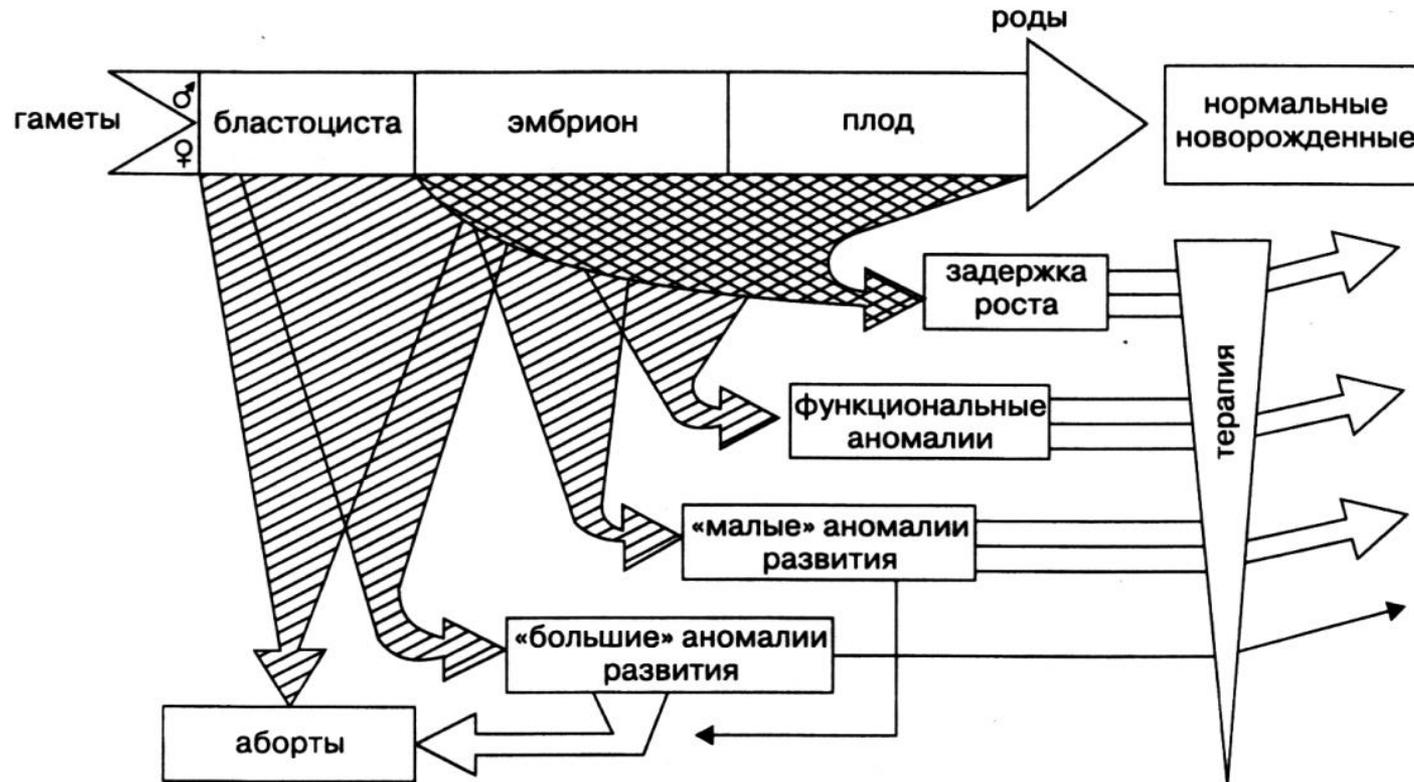
- ❖ периода инфицирования** - срока беременности, при котором происходит инфицирование (чем раньше, тем прогноз будет более неблагоприятным)
- ❖ вида возбудителя**, его вирулентности и иммуногенных свойств
- ❖ массивности инфицирования**, длительности контакта патогена с фетоплацентарным комплексом, тропности возбудителя к органам и системам плода
- ❖ характера инфекционного процесса** у беременной (первичная инфекция или реактивация латентной инфекции)
- ❖ путей проникновения инфекции к плоду** (восходящий, нисходящий, гематогенный)
- ❖ степени распространенности и интенсивности** воспалительного процесса
- ❖ состояния здоровья и иммунной системы** матери, ее иммунологической толерантности
- ❖ зрелости плода, состояния его защитных систем**

Влияние инфекции на эмбрион и плод

- ❑ **Патологическое воздействие микроорганизмов и их токсинов (инфекционное заболевание, гипоксия плода, задержка развития плода).**
- ❑ **Нарушение процесса имплантации и плацентации (низкая плацентация, предлежание плаценты).**
- ❑ **Снижение метаболических процессов и иммунологической защиты плода.**

Влияние периода инфицирования на характер поражения плода

- При ВУИ в ранние сроки беременности формируются инфекционные эмбриопатии с истинными пороками развития, первичная плацентарная недостаточность, в тяжелых случаях беременность заканчивается самопроизвольным выкидышем.
- Инфицирование плода в более поздние сроки беременности может нарушать функциональные механизмы дифференцировки клеток и тканей.



Влияние периода инфицирования на характер поражения плода

Тип поражения	Гестационный срок	Характер поражения
Бластопатии	0-2 нед	Гибель зародыша или формирование системной патологии, сходной с генетическими заболеваниями.
Эмбриопатии	2-8 нед	Потеря беременности и/или формирование пороков развития на органном или клеточном уровне (истинные пороки).
Ранние фетопатии	9-28 нед	Угроза прерывания беременности и/или развитие генерализованной воспалительной реакции с преобладанием альтеративного и эксудативного компонентов и исходом в фиброзно-склеротические деформации органов (ложные пороки).
Поздние фетопатии	29 нед-роды	Развитие манифестной воспалительной реакции с поражением различных органов и систем (врожденные заболевания).

Стадия и активность инфекционного процесса

- ❑ Наиболее опасным является **первичное инфицирование во время беременности (40-50%)** и менее – **обострение хронической инфекции у беременной (5-8%)**.
- ❑ Имеет значение **вид возбудителя, наличие сопутствующей патологии у беременной (гестоз, фетоплацентарная недостаточность)** и **способ родоразрешения: 15-20% инфицируются внутриутробно и 80-85% – во время родов.**
- ❑ **Внутриутробное инфицирование может происходить как при наличии, так и при отсутствии клинических признаков инфекции у беременной с активной инфекцией.**

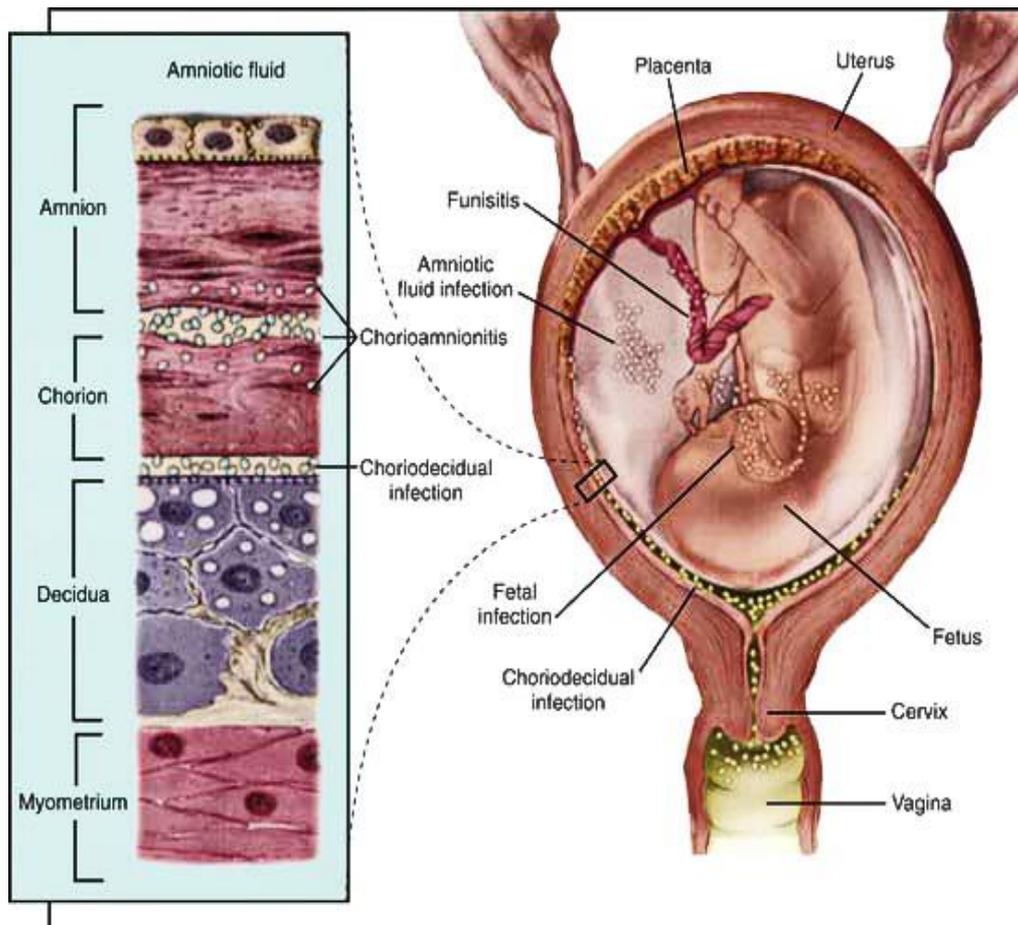
Пути инфицирования

- **Аntenатальное (внутриутробное) инфицирование**
- **Интранатальное (контактный и аспирационный пути) инфицирование** происходит непосредственно во время родов, через естественные родовые пути – при прохождении плода через инфицированные родовые пути матери.
- **Смешанный** – возможны два или более пути антенатального инфицирования или сочетание ante- и интранатального инфицирования.

Аntenатальное (внутриутробное) инфицирование

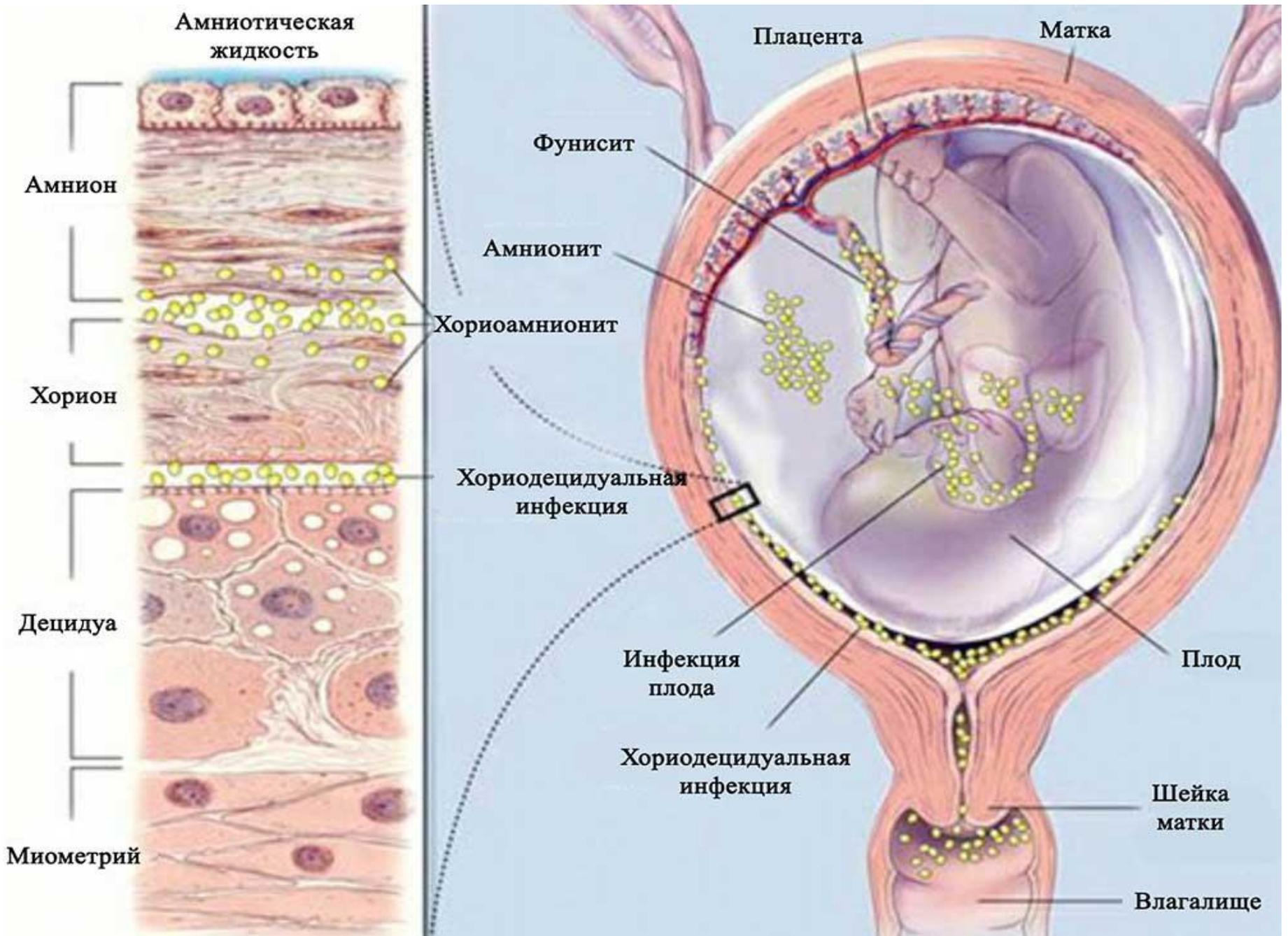
- ❖ **Гематогенный (трансплацентарный)** – возбудитель инфицирует плод из инфекционных очагов, которые находятся у матери экстрагенитально; при реализации этого пути инфицирование имеет характерную локализацию воспалительных изменений плаценты и органов плода.
- ❖ **Восходящий** - инфекция из влагалища и шейки матки через поврежденный или неповрежденный плодный пузырь; из родовых путей – из влагалища или шейки матки при наличии длительного безводного периода вследствие затяжных родов, обусловленных развитием аномалий родовой деятельности.
- ❖ **Нисходящий** – возбудитель проникает в плод через маточные трубы. Такой характер инфицирования типичен для женщин с очаговым воспалением в яичниках или маточных трубах. Возбудитель из хронических очагов воспаления проникает в плод.
- ❖ **Трансовариальный, трансдецидуальный (трансмуральный)** – инфицирование происходит через миометрий и децидуальную оболочку, чаще после предшествующего воспаления матки.

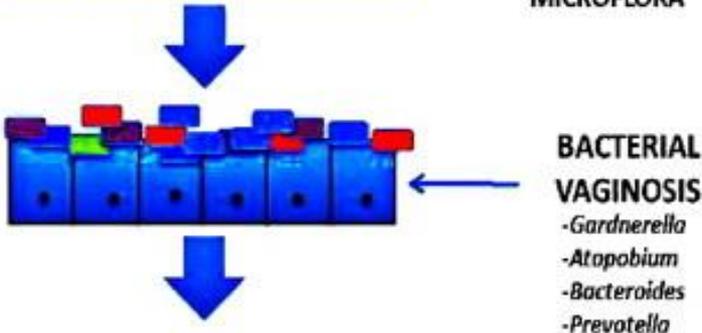
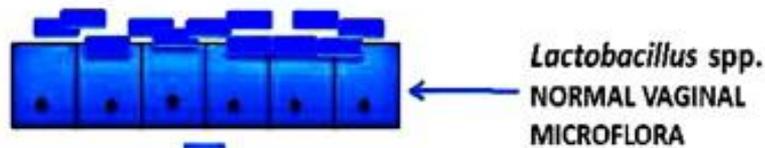
Восходящий путь антенатального инфицирования плода



- Возбудитель проникает из родовых путей через инфицированные влагалище и шейку матки внутрь плодового пузыря. Заражение плода происходит через околоплодные воды.
- Микроорганизмы, проникают в околоплодные воды и начинают активно выделять фосфолипазу, которая проходит ряд метаболических процессов и вызывает выделение из клеток амниона арахидоновой кислоты.
- Пройдя ряд превращений, арахидоновая кислота трансформируется в простагландины: E2 – вызывает раскрытие шейки матки и F2a – индуцирует сокращение матки.

Такое течение патогенеза характерно для последнего триместра беременности при преждевременном разрыве плодовых оболочек и инфицировании околоплодных вод.





Proinflammatory cytokines

TNF α
IL-6
IL-8



Uterine Contractions
Cervical Ripening

Preterm Labor



Примечания: Способность бактероидов, фузобактерий, а также анаэробных стрептококков и гарднерелл к продукции фосфолипазы A₂ активирует продукцию простагландинов путем освобождения арахидоновой кислоты из ее эфирной формы. У беременных женщин бактериальные протеазы и липазы могут воздействовать на хориоамниотическую мембрану, приводя её к разрыву и преждевременным родам.

Восходящий путь: стадии

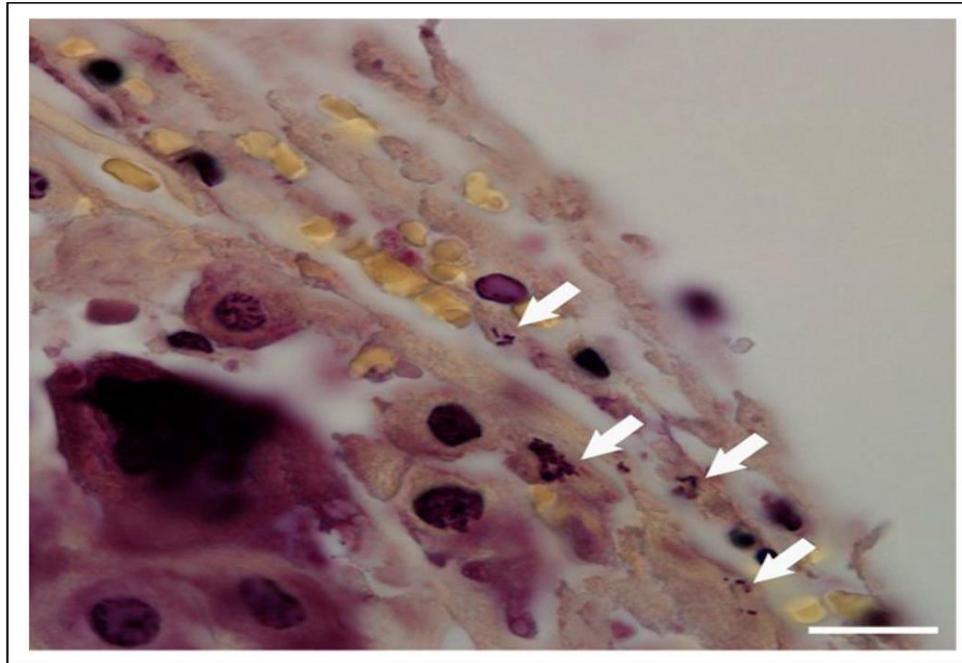
- ❑ **1-я.** В процессе восходящей инфекции происходит интенсивный рост микроорганизмов во влагалище и цервикальном канале.
- ❑ **2-я.** Попад в полость матки, они колонизируются в базальном слое децидуальной оболочки с возникновением децидуита.
- ❑ **3-я.** В этом случае микроорганизмы могут попадать в сосуды плода с развитием хориоваскулита либо в полость амниона, что способствует развитию амнионита.
- ❑ **4-я.** Попад в амниотическую полость, микроорганизмы приводят к инфицированию плода.

Трансплацентарный или гематогенный путь инфицирования

Является основным, когда инфицирование происходит через плацентарный барьер к плоду

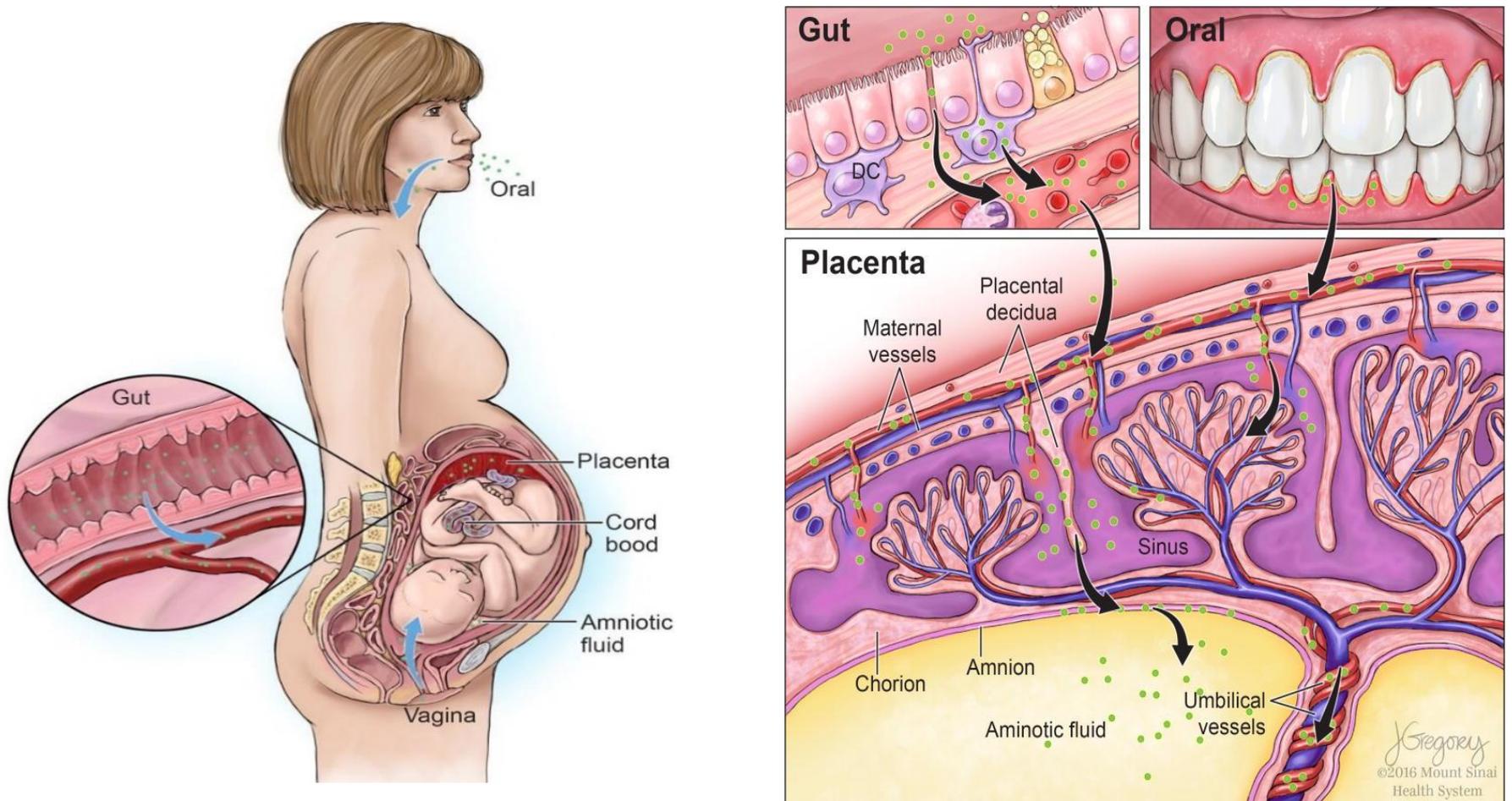
- ❑ **Плацента считается барьером, который защищает плод от патогенов, обеспечивает питательными веществами и удаляет отходы на протяжении всей беременности.**
- ❑ **Плацента выполняет роль физического и иммунного барьера между матерью и плодом.**
- ❑ **Симбиотические и патогенные бактерии проникают в кровотоки матери и потенциально могут транслоцироваться в плаценту.**

Внутриклеточные бактерии в базальной пластинке плаценты человека



- Благодаря метагеномному секвенированию предоставлены доказательства того, что плацента имеет собственный уникальный микробиом. Однако он больше всего похож на нормальный оральный микробиом, особенно языка и миндалин.
- В результате исследования более 300 образцов плаценты с применением методов секвенирования было обнаружено микробное сообщество с низким удельным весом, в котором доминировали и присутствовали практически во всех пробах: *Firmicutes*, *Enericutes*, *Proteobacteria*, *Bacteroides*, *Fusobacteria*.
- У здоровых беременных в плаценте преобладали: *Lactobacillus*, *Propionibacterium*, *Enterobacteriaceae*. У пациенток с преждевременными родами преобладали: *Prevotella*, *Bacteroides*, *Peptostreptococcus*.

Материнские биотопы, участвующие в формировании плацентарного микробиома и во внутриутробной передаче бактерий плоду



Плацентарная колонизация происходит тремя возможными путями – посредством:
1) транслокации из полости матки и влагалища, 2) гематогенного распространения из кишечника; 3) гематогенного распространения из полости рта.

Ротоглотка и плацента

- Исследованы бактериальные виды, не встречающиеся в урогенитальном тракте и являются **комменсалами ротовой полости**, что подтверждает теорию гематогенной передачи как альтернативного пути инфицирования плаценты: *Fusobacterium nucleatum*, *Bergeyella*, *Eikenella*, *Carnocytophaga* spp.
- Травмы зубов или хирургическое вмешательство и заболевания полости рта, которые вызывают воспаление (гингивит), способствуют проникновению бактерий полости рта, содержащихся в сообществах микробиома слюны и субгингивального канала, в кровь и их перенос к плаценте.
- Существует ассоциация пародонтита с преждевременными родами.
- Наличие некоторых бактерий в составе микрофлоры полости рта (например, *Actinomyces naselundii*) ассоциировано с более низкой массой тела ребенка при рождении и преждевременными родами, в то время как присутствие лактобацилл - с более высокой массой тела при рождении и более поздними родами.

ОЦЕНКА ФАКТОРОВ РИСКА НЕВЫНАШИВАНИЯ БЕРЕМЕННОСТИ

(Ширай О.В., Асланов Б.И., Рищук С.В.)

Основные результаты:



01

В ГРУППЕ ПАЦИЕНТОК С НЕВЫНАШИВАНИЕМ
БЕРЕМЕННОСТИ ЧАЩЕ НАБЛЮДАЛСЯ ОБИЛЬНЫЙ И
РАСПРОСТРАНЕННЫЙ РОСТ В РОТОГЛОТКЕ *Str. Pneumoniae, E. Faecalis*.

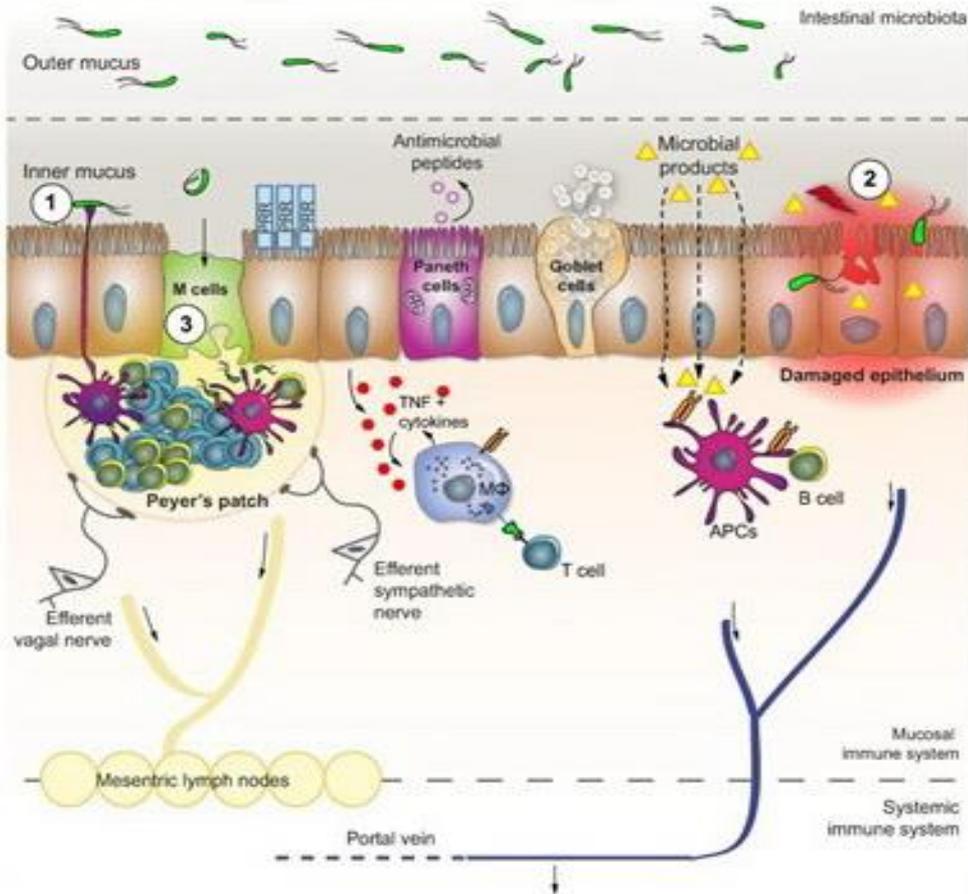
02

ВЫСОКАЯ ЧАСТОТА РАЗВИТИЯ ВЫРАЖЕННОГО ДИСБИОЗА
КИШЕЧНИКА И ВЛАГАЛИЩА
В ГРУППЕ С НЕВЫНАШИВАНИЕМ БЕРЕМЕННОСТИ, ПО СРАВНЕНИЮ
С КОНТРОЛЬНОЙ ГРУППОЙ, ПОЗВОЛЯЕТ ПРЕДПОЛОЖИТЬ
ВЛИЯНИЕ НАРУШЕНИЯ МИКРОБИОЦЕНОЗА ДАННЫХ БИОТОПОВ
НА ИСХОД БЕРЕМЕННОСТИ

03

АНАЛИЗ СОЧЕТАНИЯ ДИСБИОЗОВ ДЕМОНСТРИРУЕТ
БОЛЬШУЮ ЗНАЧИМОСТЬ ВЫРАЖЕННОГО ДИСБИОЗА
КИШЕЧНИКА В РАЗВИТИИ НЕВЫНАШИВАНИЯ
БЕРЕМЕННОСТИ ПО СРАВНЕНИЮ С УМЕРЕННЫМ
ДИСБИОЗОМ КИШЕЧНИКА И ВЫРАЖЕННЫМ ДИСБИОЗОМ
ВЛАГАЛИЩА

Пути бактериальной транслокации (на примере кишечного биотопа)



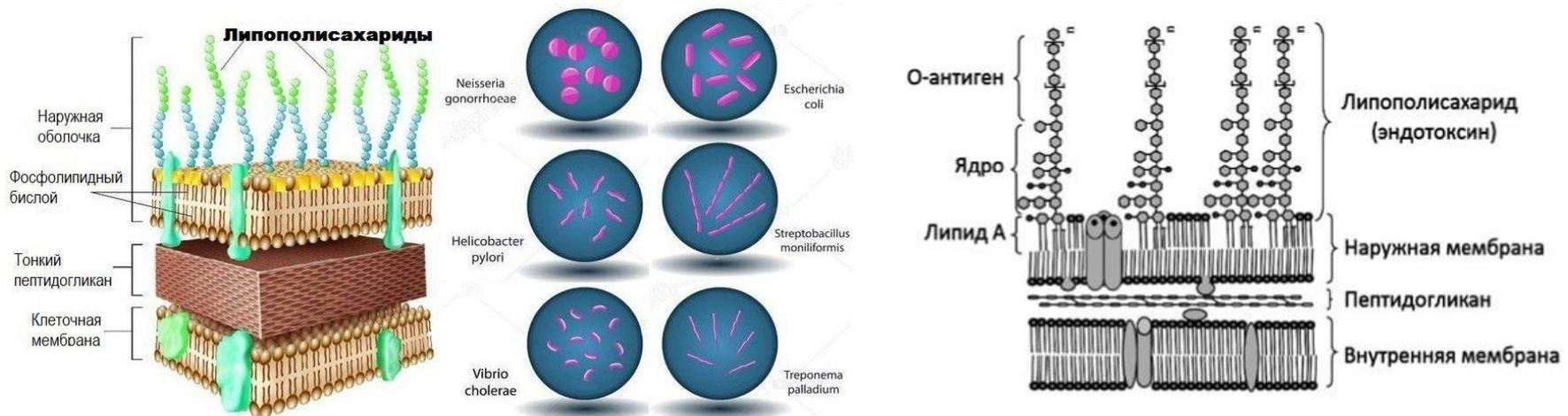
Пути бактериальной транслокации через слизистую оболочку в кровь и лимфу (на модели кишечного биотопа):

- 1) прямой отбор проб люминальных бактерий дендритными клетками, локализованными между эпителиальными клетками;
- 2) проникновение бактерий через повреждённый эпителий при дисфункции кишечного барьера (из-за патологических процессов);
- 3) активный перенос потенциальных патогенов М-клетками к пейеровым бляшкам, где обеспечивается их доступ к антиген-презентирующим клеткам

Примечания: APCs (antigen-presenting cell) - антигенпрезентирующие клетки (АПК); TNF (tumor necrosis factor) - фактор некроза опухоли (ФНО) или тумор-некротический фактор.

Источники инфицирования плода

- инфекционный процесс в органах репродуктивной системы (вагине, матке, придатках и др.)
- инфекционный процесс в других системах (пищеварительной – в т.ч. ротоглотке, дыхательной и др.) через кровь и лимфу матери (**бактериемия, вирусемия**) – как результат **бактериальной транслокации + эндотоксинемия: липополисахариды (ЛПС) грам(-) бактерий.**



Биологические эффекты эндотоксина (эндотоксиновая агрессия)

- ❖ активация **лейкоцитов и макрофагов, клеток эндотелия и гладких мышц**
- ❖ стимуляция продукции **провоспалительных** (IL-1, TNF- α , IFN- γ , IL-8, IL-6, IL-12) и **противовоспалительных** (IL-4, IL-10, IL-11, IL-13) **цитокинов**
- ❖ стимуляция продукции антагонистов глюкокортикоидов
- ❖ активация синтеза **белков острой фазы**, в том числе амилоидного белка и белков теплового шока
- ❖ митогенный эффект
- ❖ активация миелопоэза
- ❖ поликлональная активация В-клеток
- ❖ подавление тканевого дыхания
- ❖ развитие гиперлипидемии (повышение уровня общего холестерина, ХС ЛПНП, индекса атерогенности и снижение концентрации ХС ЛПВП)
- ❖ активация **системы комплемента**
- ❖ активация **тромбоцитов и факторов свертывания крови**
- ❖ активация апоптоза (противоопухолевый эффект)
- ❖ активация местного и генерализованного феномена Шварцмана;
- ❖ активация **ДВС-синдрома**
- ❖ возникновение **эндотоксинового шока и острой полиорганной недостаточности**

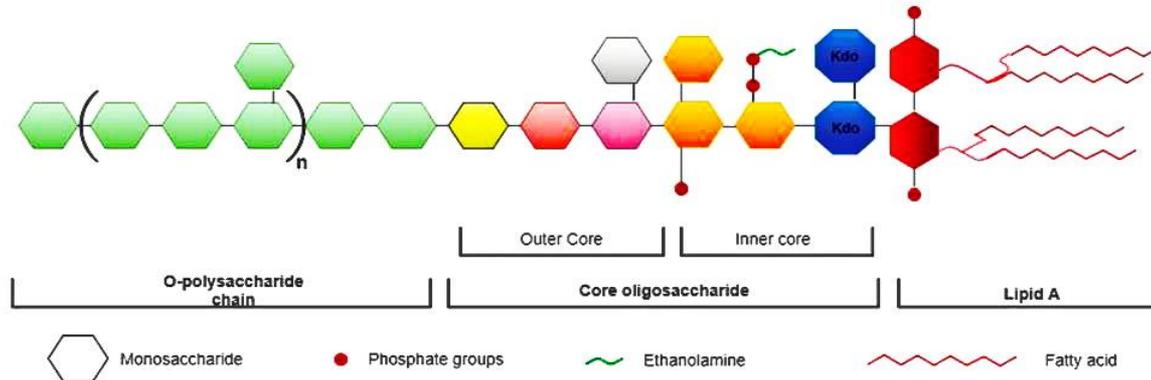
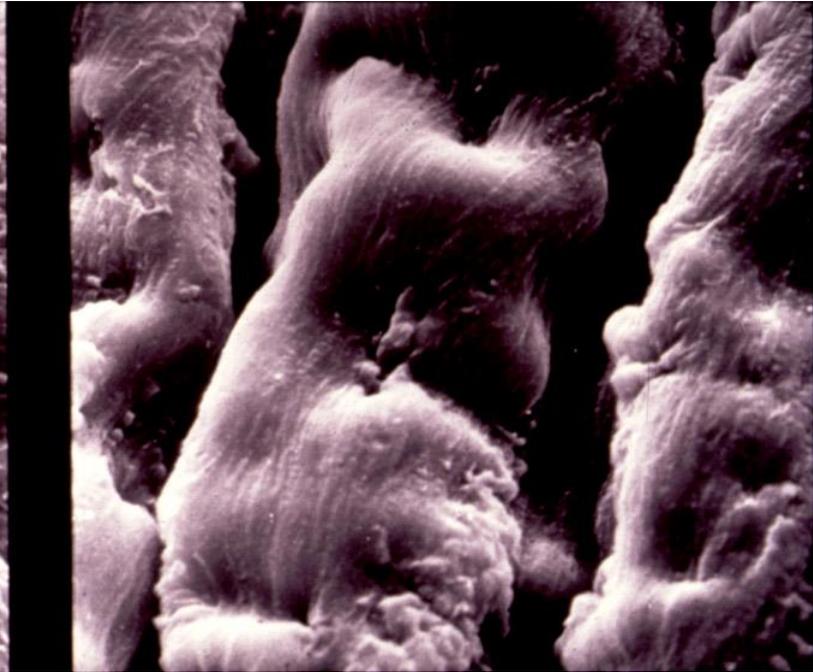
Проявление эндотоксиновой агрессии

Прямое повреждающее действие на эндотелий

До введения



После введения

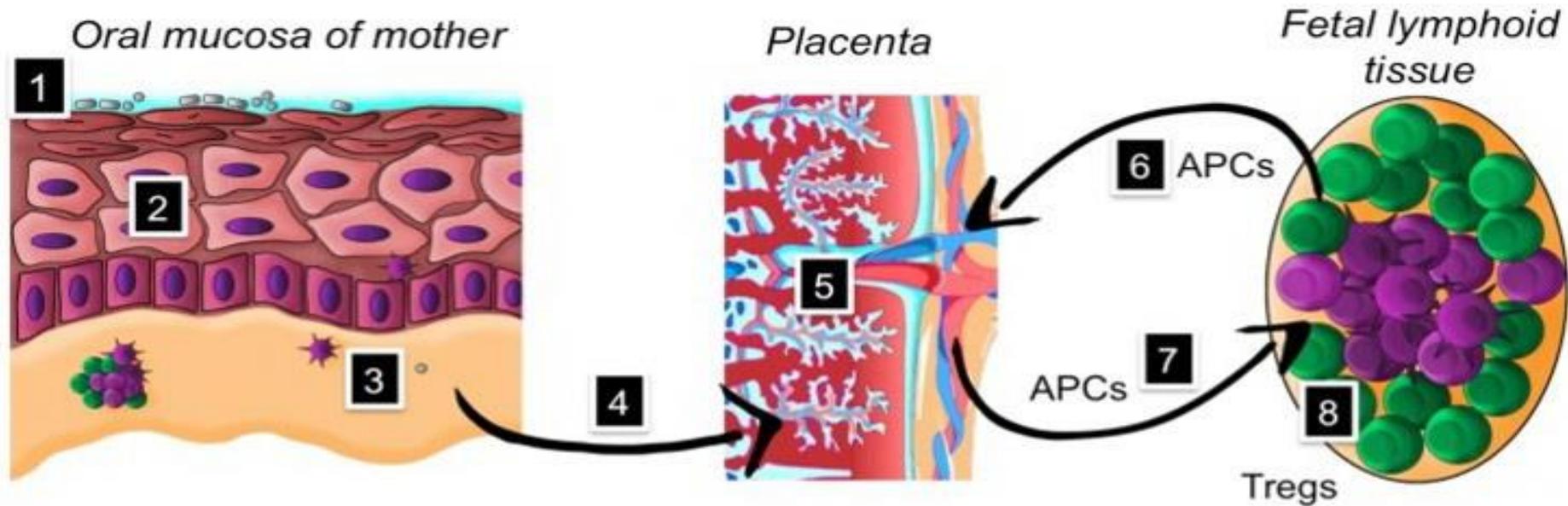


Физиологическое значение БТ в плаценту

- ❑ Бактериальная колонизация плаценты и амниотической жидкости была обнаружена не только у пациентов с клиническими инфекциями или преждевременными родами, но также **у 70%** наблюдений при **нормальной беременности** и срочных родах.
- ❑ Транслокация материнских бактерий в плаценту может иметь **физиологическое значение** – формирование **пренатальной иммунологической толерантности со стороны иммунной системы плода к микробиоте матери**, которая реализуется в анте-, интра- и в постнатальном периодах.

Таким образом, бактерии в амниотической жидкости не всегда реализуют свой патогенный потенциал или не являются патогенными (например, могут быть непатогенные виды, принадлежащие к *Bifidobacterium spp.* и *Lactobacillus spp.*). В связи с этим микробная контаминация околоплодных вод не всегда вызывает развитие клинически значимой воспалительной реакции.

Гипотеза о роли микробиома плаценты в развитии пренатальной толерантности плода к микробиому полости рта матери



1. Микробиом ротовой полости матери; микробные клетки прикрепляются к оральному эпителию.
2. Ослабление контактов эпителиальных клеток из-за гормонов беременности; увеличение проницаемости для бактерий.
3. Бактериальные клетки достигают собственной пластинки и сосудов слизистой оболочки полости рта.
4. Перенос бактериальных клеток в плаценту через кровоток.
5. Оральные бактерии матери задерживаются в тканях плаценты.
6. Антиген-презентирующие клетки плода (APC) получают информацию об аллоантигене в плаценте.
7. APC плода возвращаются в периферические лимфоидные органы плода.
8. Регуляторные Т-клетки плода (Treg), которые распознают микробиом матери как «безопасный», образуются в лимфоидной ткани плода.

Внутриутробное формирование фетального микробиома



Перинатальные исходы при инфицировании околоплодных вод

□ **Неблагоприятные перинатальные исходы наблюдаются у пациенток, у которых реализуется инфекционный процесс в околоплодных водах:**

❖ **Внутриамниотическая инфекция (или хориоамнионит), под которой понимают инфекцию хориона, амниона, амниотической жидкости, плаценты и любое их сочетание, обуславливает примерно 40 % всех случаев преждевременных родов и 60-70% случаев позднего самопроизвольного выкидыша.**

Формирование ВУИ при трансплацентарном (гематогенном) пути инфицирования



- а) в результате проникновения возбудителя из материнской крови в кровь плода при отсутствии воспалительного очага в плаценте;
- б) при попадании возбудителя в материнскую часть плаценты и формировании в ней воспалительного очага с последующим проникновением инфекционного агента в кровь плода;
- в) при поражении хориона и развитии воспалительного процесса в фетальной части плаценты, оболочках и инфицировании амниотической жидкости.

Варианты проявления ВУИ у матери, плода и новорожденного

Варианты ВУИ	Беременная	Плод Новорожденный
1	Явные признаки инфекции у беременной, роженицы, родильницы	Отсутствие инфекционного процесса у ребенка (срабатывание защитных механизмов организма женщины: плацента, иммунитет – в т.ч. выработка Ig класса G)
2	Инфекция у беременной протекает бессимптомно или имеются явные её признаки	Клинически проявляется у ребенка сразу после рождения (в т.ч. в виде асфиксии, синдрома дыхательных расстройств (СДР) с нестабильностью функционирования ССС, неврологическими нарушениями)
3	Инфекция у беременной протекает бессимптомно или имеются явные её признаки	Состояние ребенка на момент рождения не нарушено, в последующем возникает клиническая картина инфекционного процесса

Клиническая картина ВУИ у новорожденного зависит от целого ряда факторов

- ❑ Большое значение имеет **факт первичного заболевания матери во время беременности**, когда значительно снижен первичный иммунный ответ.
- ❑ Характер и тяжесть инфекционного процесса у плода определяются **стадией его внутриутробного развития в момент инфицирования** (т.е. от срока беременности, на котором произошло инфицирование)
- ❑ Клинические проявления ВУИ зависят от **пути проникновения инфекционного агента к плоду**. Гематогенный (трансплацентарный) путь, как правило, дает развитие тяжелой, генерализованной формы болезни и характеризуется выраженной желтухой, гепатитом, полиорганностью поражения.

Акушерские синдромы ВУИ

- ❑ Синдром инфицирования околоплодных вод (маловодие, многоводие)
- ❑ Синдром плацентарной недостаточности
- ❑ Хориоамнионит
- ❑ Привычное невынашивание
- ❑ Преждевременный разрыв околоплодных оболочек
- ❑ Преждевременные роды
- ❑ Инфекционно-токсический синдром
- ❑ Дородовое излитие околоплодных вод (ДИОВ)
- ❑ Синдром задержки развития плода (СЗРП)
- ❑ Рецидивирующее невынашивание беременности

Заболевания новорожденного при TORCH-синдроме

Нозологические формы	Причина
Врожденные болезни сердца	Краснуха, ЦМВ, эпидемический паротит
Катаракта	Краснуха, ЦМВ
Хориоретинит	Краснуха, токсоплазмоз, ЦМВ, герпес, ветряная оспа, сифилис
Микрофтальм	Краснуха, токсоплазмоз. ЦМВ, герпес, ветряная оспа
Микроцефалия	ЦМВ. токсоплазмоз. ветряная оспа, герпес простой
Церебральная кальцификация	Токсоплазмоз, ЦМВ, герпес простой, краснуха
Пурпура	ЦМВ. токсоплазмоз. сифилис, краснуха, простой герпес
Желтуха	ЦМВ. токсоплазмоз. сифилис, краснуха, простой герпес, гепатит В, бактериальные инфекции
Гепатоспленомегалия	ЦМВ. токсоплазмоз. сифилис, краснуха, простой герпес, гепатит В. бактериальная инфекция

Пренатальные поражения плода, вызываемые невирусными микроорганизмами

Характер клинических проявлений	Инфицирующие микроорганизмы
Центральная нервная система	
Менингит, менингоэнцефалит	Candida albicans, Escherichia coli, Streptococcus B, Lysteria monocytogenes, Staphylococcus aureus, Streptococcus pneumoniae, Treponema pallidum
Органы чувств	
Глаза: катаракта, хориоретинит, острый ирит, хронический иридоциклит, витриит, глаукома, атрофия зрительного нерва, увеит, эндофтальмит, конъюнктивит Ухо: воспаление среднего уха	Cryptococcus neoformans, Toxoplasma gondii, Treponema pallidum, Chlamidia trachomatis, Neisseria gonorrhoeae, Mycobacterium tuberculosis
Сердечно-сосудистая система	
Перикардит, миокардит	Mycoplasma hominis, Bacteroides spp.
Система органов дыхания	
Пневмония, плеврит	Candida albicans, Cryptococcus neoformans

Синдром воспалительного ответа плода

- ❑ **Воспаление пуповины (фунисит) и хорионический васкулит являются отличительными признаками **синдрома воспалительного ответа плода** - состояния, характеризующегося повышением концентрации IL-6 в плазме плода и связанного с:**
 - **неизбежным началом преждевременных родов**
 - **более высокой частотой неонатальной заболеваемости (после корректировки на гестационный возраст)**
 - **полиорганным поражением у плода.**

- ❑ **Этот синдром является **аналогом синдрома системного воспалительного ответа у взрослых** - фактор риска для краткосрочных и долгосрочных осложнений в виде:**
 - **стерильного воспаления у плодов**
 - **сепсиса у новорожденных**
 - **бронхолегочной дисплазии**
 - **перивентрикулярной лейкомаляции**
 - **церебрального паралича**

Органы-мишени при синдроме воспалительного ответа плода



Внутриутробные инфекции, плацентарный иммунный ответ и клеточные мишени в головном мозге плода

Материнская инфекция

- Вирус гриппа
- Вирус Зика
- Стрептококк группы В
- Escherichia coli
- Toxoplasma gondii
- Малярийный плазмодий
- Хориоамнионит
- Урогенитальная инфекция
- Сепсис

Вирусы



Бактерии



Паразиты



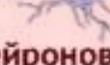
Патология мозга плода

Поражение головного мозга плода может быть обусловлено иммунным ответом (повреждение цитокинами), оксидативным стрессом и/или глутаматной эксайтотоксичностью

Гибель олигодендроцитов

Активированная микроглия

Гибель нейронов или потеря аксонов



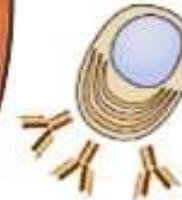
Патология плаценты



Макрофаги



CD-8 Т-клетки



Плазматические клетки продуцирующие антитела



Нейтрофилы

В зависимости от патогена, плацента инфильтрируется CD-8 Т-клетками, плазматическими клетками, макрофагами и нейтрофилами. Одновременно происходит вертикальная передача инфекции и/или повреждение плаценты вследствие воспаления

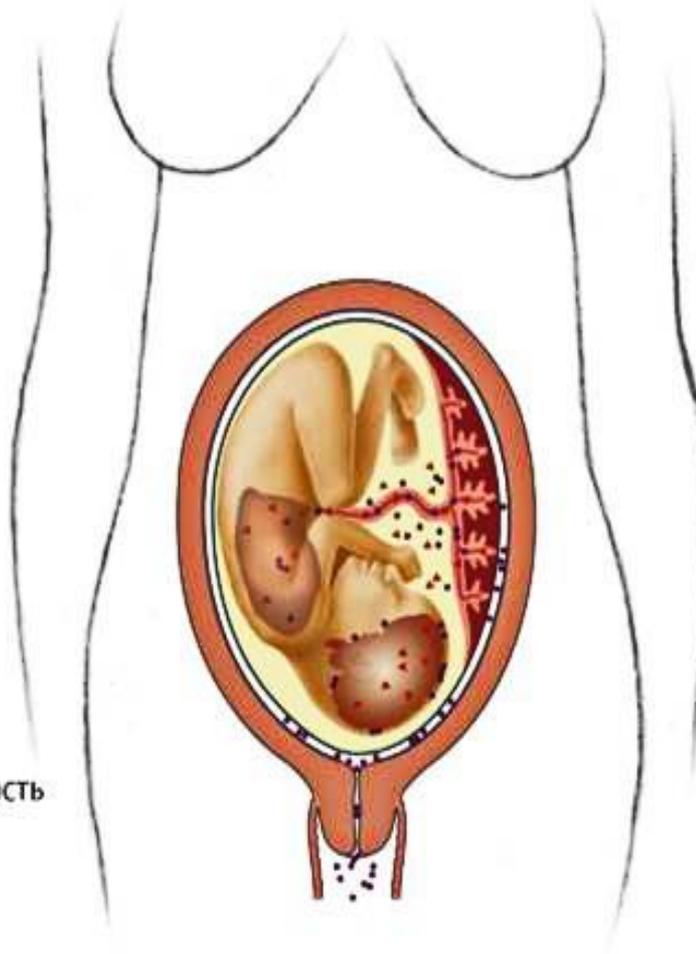
Механизмы повреждения мозга плода

Факторы, связывающие перинатальную инфекцию с повреждением мозга плода

- Вирулентность патогена
- Тропизм патогенов к плаценте и мозгу плода
- Вертикальная передача
- Триместр
- Продолжительность заражения
- Тяжесть инфекции
- Воспалительная реакция в системе мать-плацента-плод

Другие факторы риска для психоневрологических расстройств

- Генетическая предрасположенность
- Осложнения беременности
- Гипоксия



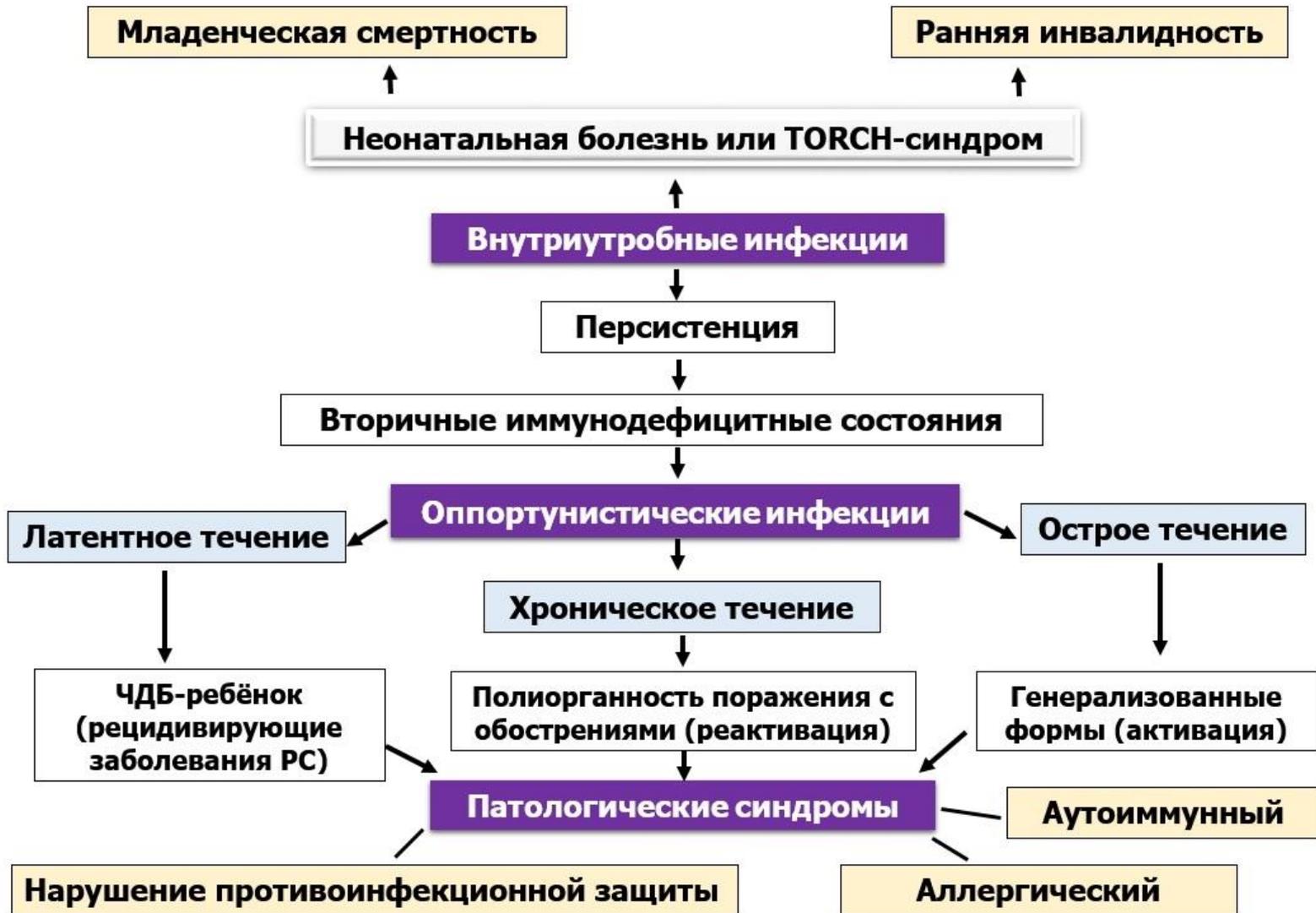
Повышенный риска развития психоневрологических расстройств и нарушения развития нервной системы

- Расстройство аутистического спектра
- Шизофрения
- Депрессия

Поражение мозга плода

- Когнитивный дефицит
- Социально-эмоциональный дефицит
- Нарушение развития
- Церебральный паралич
- Перивентрикулярная лейкомаляция
- Вентрикуломегалия
- Поражение белого вещества
- Микроцефалия

Ближайшие и отдалённые последствия ВУИ у новорожденных и детей



ЧДБ – часто и длительно болеющий; РС – респираторная система;

Сложность диагностики ВУИ

- широкое распространение персистирующих инфекций и условно-патогенных агентов в человеческой популяции;
- полиэтиологичность патологии;
- многофакторное (специфическое и неспецифическое) воздействие инфекционного агента на плод;
- неоднозначность возможной реализации инфекционного процесса;
- трудность антенатальной диагностики;
- отсутствие четких корреляций тяжести инфекционно-воспалительного заболевания (выраженностью клинических проявлений инфекции) матери и степени поражения плода;
- выраженный полиморфизм и неспецифичность клинических проявлений, однотипность и отсутствие четко выраженных клинических признаков ВУИ;
- отдаленные последствия инфицирования;
- неоднозначный подход к лечебно-профилактическим мероприятиям у беременных и новорожденных;
- неоднозначный ответ «незрелой» иммунной системы, обусловленный особенностями иммунологического статуса новорожденных.

Общие принципы диагностики ВУИ (клинико-лабораторный мониторинг)

На современном этапе диагностика ВУИ заключается в обследовании новорожденного и его мамы и основывается на комплексной оценке (учет и анализ) разносторонних данных:

- ❑ **анамнестических данных** беременной женщины с учетом факторов риска (соматический, акушерско-гинекологический, инфекционный анамнез);
- ❑ **клинических признаков** инфекционного процесса (ВУИ) (с учетом разнообразной этиологии и однотипности симптомов ВУИ);
- ❑ **данных инструментального обследования;**
- ❑ **результатов нескольких методов лабораторных исследований**, с одновременным обследованием матери;
- ❑ **необходим комплексный подход** к конкретной клинической ситуации.

Основные периоды диагностики ВУИ

- ❑ **диагностика во внутриутробном периоде**
- ❑ **ранняя (доклиническая) диагностика в момент рождения ребенка**
- ❑ **диагностика ВУИ при появлении клинических признаков**

Методы, позволяющие оценить состояние фетоплацентарной системы

□ Эхография:

- ❖ плацентометрия
- ❖ поведенческая активность плода
- ❖ тонус плода
- ❖ количество околоплодных вод
- ❖ степень зрелости плаценты



□ Допплерография:

- ❖ оценка маточно-плацентарного кровотока - МПК
- ❖ оценка фето-плацентарного кровотока - ФПК



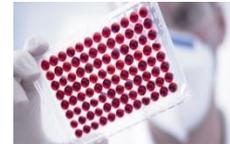
□ Кардиотокография (КТГ)



Методы оценки этиологии ВУИ

❑ Микробиологические и серологические исследования:

- ❖ микроскопия влажных мазков (повышенное содержание лейкоцитов, кокковая флора, признаки дисбиоза, грибковая флора)
- ❖ бактериальный посев (наличие анаэробных и аэробных бактерий, грибковой флоры)
- ❖ ПЦР-диагностика (геномы ВПГ-1, ВПГ-2, ЦМВ, микоплазмы, уреоплазмы, хламидии)
- ❖ иммуноферментный анализ (ИФА): обнаружение в сыворотке специфических антител к возбудителям (IgM, IgG, IgA) в диагностически значимых титрах



❑ Исследование хориона (биопсия хориона):

- ❖ бактериологический метод
- ❖ ПЦР-диагностика

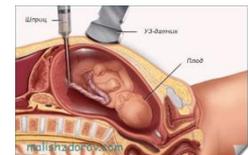
❑ Исследование околоплодных вод (амниоцентез):

- ❖ бактериологический метод
- ❖ ПЦР-диагностика



❑ Исследование пуповинной крови плода (кордоцентез):

- ❖ бактериологический метод
- ❖ ПЦР-диагностика
- ❖ специфический иммунный ответ (IgM) плода



❑ Морфологическое исследование плаценты, данные аутопсии.

Клиническая оценка состояния новорожденного

- «незрелость» при доношенном сроке беременности
- манифестация инфекционного заболевания
- врожденные пороки развития

Клинико-лабораторные признаки ВУИ у плода

Для выявления ВУИ необходимо наличие:

данных лабораторного исследования

в сочетании с

клинической картиной инфекционного заболевания.

Под ВУИ подразумевают не только процесс распространения инфекционных агентов в организме плода, но и вызванные ими морфофункциональные нарушения различных органов и систем, характерные для инфекционной болезни, возникшей анте- или интранатально и выявляемой пренатально или после рождения (сепсис, пневмония, менингит, гепатит и т. д.)

Доказательство внутриутробного инфицирования и ВУИ

- **Предположительный диагноз внутриутробного инфицирования и ВУИ** помогают поставить косвенные методы:
 - ❖ наличие у матери клиники инфекционного заболевания
 - ❖ наличие специфического иммунного ответа
 - ❖ результаты УЗИ, доплерометрии, кардиотокография

- **К прямым методам** диагностики внутриутробного инфицирования и ВУИ относятся - выявление возбудителя в материале, полученном при:
 - ❖ биопсии хориона
 - ❖ амниоцентезе (ПЦР, бактериологический метод)
 - ❖ кордоцентезе (ПЦР, бактериологический метод и определение уровня специфических IgM)

Клинические признаки ВУИ в I и II триместрах

В I триместре беременности специфических клинических признаков наличия ВУИ нет, косвенно о ней свидетельствуют некоторые эхографические признаки:

- ❖ повышенный локальный тонус матки
- ❖ отслойка хориона
- ❖ изменение формы плодного яйца (деформация)
- ❖ прогрессирование истмико-цервикальной недостаточности (функционального характера)
- ❖ гипоплазия хориона
- ❖ увеличение или персистенция желточного мешка
- ❖ несоответствие размеров эмбриона размерам полости плодного яйца (увеличение, уменьшение)
- ❖ отсутствие редукции хорионической полости

Инфекционные фетопатии возникают **с 16-й недели**, когда происходит генерализация инфекции у плода (пороки развития):

- ❖ фиброэластоз эндокарда
- ❖ поликистоз легких
- ❖ микро- и гидроцефалия (ранние фетопатии).

Клинические признаки ВУИ в III триместре

В **III триместре** плод реагирует на внедрение возбудителя локальной реакцией:

- ❖ энцефалит
- ❖ гепатит
- ❖ пневмония
- ❖ интерстициальный нефрит

Влияние вирусов чаще всего проявляется:

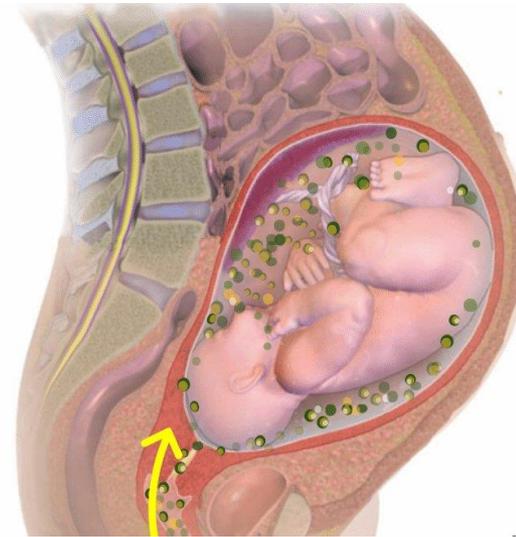
- ❖ признаками незрелости
- ❖ дисэмбриогенетическими стигмами
- ❖ затяжным адаптационным периодом
- ❖ значительной потерей массы тела в раннем постнатальном периоде

Данные эхографии во II и III триместрах беременности, указывающие на развитие инфекции у плода

- Синдром задержки развития (роста) плода (СЗРП)
- гипоксия плода
- фетоплацентарная недостаточность
- многоводие или маловодие
- неиммунная водянка плода
- увеличение или уменьшение толщины плаценты, наличие патологических включений
- контрастирование базальной мембраны
- наличие взвеси в околоплодных водах
- кальцификаты в печени и селезенке и головном мозге плода
- поликистоз легких, почек плода
- эхогенные фиброзные включения на папиллярных мышцах и створках клапанов сердца плода
- расширение петель кишечника плода (гипоксия, энтерит)

Принципы профилактики и лечения ВУИ

- ❑ Выявление групп риска по ВУИ.
- ❑ Соблюдение режима, проведение рациональной антибиотикотерапии.
- ❑ Активное выявление и санация очагов инфекции у беременных.
- ❑ Профилактика (лечение) функции фето-плацентарного комплекса в 10-12, 20-22, 28-30 недель беременности.
- ❑ Иммуномодулирующая, интерферонкорректирующая терапия (медикаментозная, немедикаментозная).
- ❑ Коррекция нарушений микробиоценоза кишечника, ротоглотки, влагалища.
- ❑ Лечение половых партнеров.
- ❑ Коррекция нарушений менструального цикла, сопутствующих эндокринопатий и других триггерных факторов запуска инфекционного процесса у матери.



Спасибо за внимание!

