

Возможности клинической пренатальной диагностики внутриутробного инфицирования плода

Нами изучена информативность различных методов обследования, доступных в клинической практике, в диагностике внутриутробного инфицирования (ВУИ) плода. Сбор анамнеза позволяет оценить инфицированность женщины, но не дает возможности прогнозировать риск реализации ВУИ плода. Патоморфологическое исследование последа также не всегда информативно в диагностике ВУИ. Методы УЗИ и функциональной диагностики позволяют установить ухудшение состояния фетоплацентарного комплекса, не выявляя их причину. При пренатальной диагностике ВУИ наиболее информативны нарушения, выявляемые при КТГ. Ключевые слова: беременность, внутриутробное инфицирование, ультразвуковое обследование, кардиотокография, доплерометрия, плацента.

В последние годы все больше внимания уделяется проблеме внутриутробного инфицирования (ВУИ) плода [1-10]. И, несмотря на массу исследований и публикаций, в настоящее время не существует целостного представления о распространенности ВУИ, течении беременности и развитии плода при ВУИ и вероятности заражения плода инфицированной матерью [1, 3, 5]. По мнению российских акушеров-гинекологов, ситуация с ВУИ близка к эпидемической [3, 4].

В Беларуси также отмечается увеличение частоты ВУИ плода. Роль ВУИ в структуре ранней неонатальной смертности возросла с 1997 г. до 2001г. с 17,4% до 24,6%, а в группе доношенных новорожденных - с 23,0% до 33,6%. В целом, роль ВУИ в структуре перинатальной смертности за 4 года возросла в 1,36 раза, а в перинатальной смертности доношенных новорожденных - в 1,86 раза. О распространенности ВУИ свидетельствуют и показатели заболеваемости новорожденных: 104,2% среди недоношенных (рост за 4 года в 2,37 раза) и 16,6% среди всех новорожденных (рост в 1,71 раза).

В научных публикациях, посвященных проблемам ВУИ, основное внимание уделяется исследованию информативности иммуноспецифических маркеров инфицированности беременной женщины (антигены, антитела) [1, 4, 5, 7-10], что в настоящее время в условиях ограниченного финансирования не может быть внедрено в скрининговое обследование беременных женщин. Следовательно, поиск и разработка способов прогнозирования ВУИ плода доступными в практическом акушерстве методами и оценка информативности получаемых результатов является актуальной задачей перинатологии.

Материал и методы

Нами проведен ретроспективный анализ более 5000 историй родов, имевших место в 7-й ГКБ г.Минска в 1994-1999 г.г. По данным медицинской документации, 60% рожениц имели экстрагенитальную патологию или осложненное течение беременности, при этом частота гестозов составила 9,3%, анемий – 5,7%, болезней системы кровообращения – 3,4%, мочеполовой системы

– 5,7%. Частота нормальных родов составила 22,0%, преждевременных - 25,4%, родоразрешений путем операции кесарева сечения – 17,8%.

Проведен анализ информативности доступных в клинической практике методов обследования беременных женщин для оценки риска ВУИ плода. Изучались прогностическая значимость анамнестического метода, гистологического исследования последа, УЗИ, кардиотокографии, доплерометрии, цвета околоплодных вод и оценки новорожденного по шкале Апгар.

Изучение анамнеза основывалось на данных опроса беременной женщины об особенностях течения гестационного периода, сведений ее обменной карты, истории родов, а при госпитализации во время беременности - карты стационарного больного.

Цвет околоплодных вод определялся после их излития по шкале, учитывающей 3 варианта: I - светлые; II - зеленые или с примесью мекония; III - другого цвета (бурые, розовые, бежевые, с примесью крови и пр.). В данной работе учитывались только случаи со светлыми и с зелеными водами.

Оценка по шкале Апгар проводилась неонатологом в родзале на первой и пятой минутах после рождения ребенка.

Ультразвуковое сканирование и доплерометрическое исследование производилось аппаратами Aloka SSD-256 (Япония), оснащенным линейным датчиком 3,5 МГц, и Esoate Biomedica SIM 5000 plus (Италия - Россия), снабженного секторными датчиками с рабочей частотой 3,5 МГц, позволяющим осуществлять доплерометрию в режиме пульсирующей волны с частотой зондирования 3,3 МГц с использованием фильтра 50 Гц. Эхография плода включала исследование плода на врожденные аномалии развития, а также определение его бипариетального и лобно-затылочного размеров, среднего диаметра живота и длины бедра. Последние данные использовались для уточнения соответствия размеров сроку гестации и выявления синдрома задержки развития плода (СЗРП). Для этого пользовались таблицами (Стрижаков А.Н., Бунин А.Т., Медведев М.В, 1990).

УЗ-плацентография включала определение локализации плаценты, ее размеров, оценку эхоструктуры и выявление патологических включений. Степень зрелости плаценты оценивали по Grannum P. (1979). Обращали внимание на наличие диффузно рассеянных мелкоточечных эхопозитивных включений, а также эхопозитивных очагов величиной 0,3-1,0 см, расцениваемых нами как возможные кальцинаты. Учитывали и образования пониженной эхогенности, картину которых могли давать кровоизлияния, инфаркты, внутрисосудистые тромбы и другие патологические изменения, а также эхонегативные округлые включения, которые расценивали как кисты плаценты или расширенные сосуды. Критерием маловодия было отсутствие свободного пространства вод размером более 1x1 см² в 2 перпендикулярных сечениях. Многоводие диагностировалось при выявлении кармана околоплодных вод глубиной более 8 см или двух карманов глубиной более 7 см.

Допплерометрическое исследование кровотока выполнялось в маточных артериях женщины и в артериях пуповины плода в режиме пульсирующей волны. Использовался фильтр 50 Гц. Внутриплацентарный кровоток не исследовался из-за ограничения его использования в практической деятельности,

связанного со сложностью его определения даже на сканерах с использованием цветового доплеровского картирования и низкой воспроизводимостью результатов исследования при повторных измерениях. Рассчитывались углонезависимые индексы кровотока: систоло-диастолическое отношение, индексы резистентности и пульсационный.

Кардиотокография проводилась с использованием аппарата О.Т.Е. Biomedica-2226 методом наружной кардиотокографии [354, 508]. Состояние плода оценивалось по значениям базальной ЧСС, вариабельности ритма, наличию акцелераций и децелераций в соответствии с рекомендациями Перинатального комитета FIGO (1985), связи изменений ЧСС со схватками и шевелениями плода. Последы после родов замораживали целиком и направляли на гистологическое исследование. Морфологическое исследование последов, а также погибших плодов и детей выполнялось по стандартной методике в детском отделении патолого-анатомического бюро г.Минска (зав. отделением к.м.н. С.К.Клецкий).

Результаты и обсуждение

I. Анамнестический метод

Основой выделения групп риска ВУИ плода является изучение анамнеза течения беременности [1, 2, 4]. Нами выявлено, что не всегда сбор анамнеза оказывал помощь в пренатальном прогнозировании ВУИ. Так, только у $42 \pm 3,4\%$ женщин с ВУИ плода ($n=207$) в анамнезе или обменной карте имелись указания на инфекционную патологию во время беременности. У $58 \pm 3,4\%$ женщин ни в анамнезе, ни в результатах лабораторного обследования во время беременности, в том числе и накануне родов, не было данных, позволяющих предположить ВУИ плода.

Самыми частыми нозологическими формами инфицирования беременной женщины при ВУИ плода были кольпит, пиелонефрит, ОРЗ во время беременности. При врожденном ОРВИ у ребенка только $15 \pm 6,3\%$ женщин отмечали перенесенное ОРЗ во время беременности.

У женщин, дети которых не имели признаков ВУИ ($n=385$), указания на инфекционную патологию во время беременности имели $44 \pm 2,5\%$, т.е. ровно столько же, сколько и при реализации ВУИ плода. Самыми частыми нозологическими формами инфицирования беременной женщины также были кольпит, пиелонефрит, ОРЗ во время беременности.

Таким образом, сбор анамнеза не позволяет достоверно пренатально прогнозировать реализацию ВУИ у ребенка. По всей видимости, тяжесть клинических проявлений инфекционного процесса у женщины не имеет однозначной прямой корреляции с ВУИ плода.

Сравнительная оценка различных методов диагностики (анамнестического, УЗИ, КТГ, доплерометрии, гистологического, амниоскопического, оценки по шкале Апгар) в прогнозировании ВУИ (количество наблюдений указано в тексте)

	Мертворождения	Перинатальная смертность	Частота признака у плодов		Учащение признака при			
			Здоровых	С ВУИ	В УИ	Перинатальной смерти от ВУИ		
Анамнез	55,2 ±9,4	47,9 ±5,9	43,9 ±2,5	42,0 ±3,4	---	---		
Гистология	96,4 ±3,6	91,0 ±3,5	38,6 ±3,9	66,5 ±3,3	1,7	2,4		
УЗИ	Фетометрия	6,9 ±4,7	7,0 ±3,0	7,6 ±0,9	8,8 ±2,8	---	---	
	Зрелость плаценты	33,3 ±33	28,6 ±17	*	15,0 ±8,2	*	*	
	Количество вод	3,4 ±3,4	1,4 ±1,4	0,5 ±0,3	1,9 ±0,97	3,8	2,8	
КТГ	Вариантность менее	5	57,1 ±19	52,6 ±11	4,4 ±1,1	44,4 ±7,5	10	12
		4	42,9 ±19	36,8 ±11	1,9 ±0,8	24,4 ±6,4	12,8	19,4
	Децелерации		28,6 ±17	26,3 ±9,6	1,0 ±0,56	15,6 ±5,5	15,6	26,3
Допплерометрия	нет данных за последние 3 суток		7,0 ±1,6	20,0 ±13	2,9	---		
Амниоскопия	38,1 ±11	31,1 ±5,2	9,1 ±1,6	16,0 ±3,0	1,8	3,4		
Оценка по Апгар менее 7/8 баллов	Не оценивается	88,1 ±5,0	---	60,7 ±0,8	В норме не встречается			

Примечания: * - при доношенной беременности не оценивается

II. Гистология последа

Морфологическое исследование последов большинство авторов (Цирельников Н.И., Цинзерлинг А.В., Милованов А.П., Брусиловский А.И.) считают «золотым стандартом» в диагностике ВУИ [5, 6]. В то же время 39±2,6% женщин, родивших здоровых доношенных детей с физиологическим течением неонатального периода (n=350), имели воспалительные изменения в последах, однако реализация инфекции у плода и ребенка не наступила.

При ВУИ плода (диагноз ВУИ был поставлен клинически; n=200) не было признаков инфицирования плацентарно-амниотического комплекса у 34±3,3% женщин, у 21±2,8% имелось серозное воспаление, а у 45±3,5% - гнойное воспаление плаценты и/или оболочек.

В то же время при мертворождении вследствие ВУИ плода (морфологически верифицированный диагноз; n=28) в 4±3,6% случаев не было признаков инфицирования последа, при гибели плода в неонатальном периоде от ВУИ (n=39) - в 13±5,4%, при переводе в ОИТР вследствие ВУИ - в 44±6,3% (n=63), т.е. у значительного количества женщин ВУИ плода происходило при отсутствии воспалительных изменений в плацентарно-амниотическом комплексе.

По локализации процесс чаще носил характер хорионамнионита, хориодецидуита, мембранита, при неблагоприятном исходе для плода -

фуникулита, т.е. инфицирование происходило по восходящему (амниотическому) пути.

При врожденной ОРВИ у плода воспалительных изменений плацентарно-амниотического комплекса не было более чем у половины женщин ($55\pm 9,4\%$; $n=29$), при наличии же их инфицирование чаще происходило гематогенным путем (виллузит, интервиллузит, базальный децидуит). Таким образом, результаты изучения анамнеза беременной женщины и даже морфологических изменений в последе не позволяют достоверно прогнозировать реализацию ВУИ плода. Эти же данные позволяют утверждать о нецелесообразности проведения пренатальной биопсии плаценты для последующего гистологического исследования с целью диагностики ВУИ плода.

III. Ультразвуковые методы исследования:

1. Эхоскопия (УЗИ)

При изучении информативности УЗИ в прогнозировании ВУИ плода выявлено, что фетометрические показатели при инфицировании плода практически изменялись незначительно: частота СЗРП при ВУИ составляет $4,5\pm 1,5\%$ ($n=202$) в сравнении с $3,3\pm 0,06\%$ в целом в популяции ($n=92861$), что не позволяет расценивать фетометрию как информативный диагностический критерий ВУИ.

При УЗ-плацентографии в случаях ВУИ плода в $15,0\pm 8,2\%$ случаев ($n=20$) отмечено ускоренное созревание плаценты по данным эхоскопии, в $1,9\pm 0,97\%$ - изменение количества околоплодных вод.

2. Кардиотокография (КТГ)

На кардиотокограммах, записанных у плодов с ВУИ в течение последних 10 дней до родов ($n=45$) значительно чаще отмечалось снижение вариабельности сердечного ритма: $44,4\pm 7,5\%$ в сравнении с $5,7\pm 1,3\%$ при физиологическом течении родов ($n=312$), в том числе ниже 4 уд/мин ($24,4\pm 6,4\%$ в сравнении с $1,92\pm 0,78\%$). Децелерации при ВУИ регистрировались достоверно чаще: $15,6\pm 5,5\%$ ($n=45$) в сравнении с $1,0\pm 0,56\%$ при благополучном течении беременности ($n=312$). В то же время у $48,9\pm 7,5\%$ плодов с ВУИ зарегистрирована нормальная КТГ, т.е. в половине случаев ВУИ КТГ не информативна.

3. Допплерометрия

При оценке кровотока в артериях пуповины методом доплерометрии у плодов с ВУИ ($n=10$) в $20,0\pm 13,3\%$ случаев имелось незначительное снижение ФПК (при благополучном течении родов и раннего неонатального периода - у $7,0\pm 1,6\%$; $n=255$). Критических нарушений ФПК при ВУИ плода в нашем исследовании зарегистрировано не было.

Таким образом, информативность методов функциональной диагностики в прогнозировании риска реализации ВУИ невысока - не превышает 50%. Следует отметить, что изменения, регистрируемые при УЗИ, КТГ и доплерометрии отражают не ВУИ, а связанные с ним (или с другой патологией) изменения. Большая информативность КТГ в сравнении с УЗИ и доплерометрией связана с тем, что при ВУИ плода реактивность его сердечно-сосудистой системы меняется раньше, чем отражаемое при доплерометрии состояние плацентарного кровотока (тем более что при ВУИ плода плацента может оставаться интактной).

IV. Амниоскопия

Цвет околоплодных вод также не являлся признаком, позволяющим прогнозировать ВУИ: если при рождении здорового ребенка зеленые воды отмечены у 9,1±1,6% рожениц (n=317), то при ВУИ - у 16,0±3,0% (n=150). Даже при мертворождении вследствие ВУИ частота выявления зеленых вод составила 38,1±10,8%, т.е. менее чем у половины (из 21 женщины), при ранней неонатальной смертности от реализации ВУИ - у 17,6±6,7% (n=34), т.е. менее чем у 1/5, при необходимости лечения ВУИ в ОИТР - у 13,0±5,0% рожениц (n=46).

V. Оценка по шкале Апгар

Даже оценка новорожденного по шкале Апгар на 1-й и 5-й минутах жизни не давала гарантированного благополучного прогноза: среди умерших от ВУИ в раннем неонатальном периоде детей 4,8±3,4% при рождении имели оценку 8/9 баллов и более, а 11,9±5,1% - не ниже 7 баллов. 42,6% младенцам с ВУИ с оценкой по шкале Апгар 7/7 и более баллов (n=68) требовалось лечение в ОИТР, причем 7,4±3,1% умерли в раннем неонатальном периоде.

Сравнительная оценка различных методов прогнозирования ВУИ (анамнестического, УЗИ, КТГ, доплерометрии, гистологического, амниоскопического, оценки по шкале Апгар) представлена в таблице.

При сравнительной оценке диагностической значимости методов обследования выявлено только 2 метода, результаты которых не соответствуют норме более чем у половины женщин с ВУИ. К сожалению, эти методы используются лишь после родов: гистологическое исследование последа и оценка по шкале Апгар.

Достоверно чаще регистрируются изменения при ВУИ на кардиотокограммах: снижение вариабельности и появление децелераций. В то же время результаты, полученные методами функциональной диагностики и УЗИ, следует оценивать в комплексе, избегая однозначной трактовки в отношении ВУИ.

Низкая информативность анамнестического метода связана, по всей видимости, с отсутствием прямой корреляции тяжести клинических проявлений инфекционного процесса (который может протекать в латентной, абортивной и генерализованной форме) у женщины и плода.

Заключение

Таким образом, пренатальная диагностика ВУИ крайне сложна. Сбор анамнеза позволяет оценить инфицированность женщины, но не дает возможности прогнозировать реализацию ВУИ плода. Патоморфологическое исследование последа также не всегда информативно в диагностике ВУИ.

Все методы функциональной диагностики позволяют установить ухудшение состояния плода и ФПК, не выявляя их причину. При инфицировании плода наиболее информативны нарушения, выявляемые при КТГ. Однако даже благополучные результаты УЗИ, КТГ, доплерометрии, а также светлые околоплодные воды и оценка по шкале Апгар при рождении 7 и более баллов не позволяют исключить риск ВУИ.

Литература

1. Голубцов П.С, Перинатальные аспекты внутриутробного инфицирования.- Омск,1999.- 24с.
2. Струнина И.Г. Инфекционно-воспалительные заболевания матери как фактор риска перинатальной патологии. - М.: 1993. - 23 с.

3. Тютюнник В.Л. Влияние инфекции на течение беременности, плода и новорожденного/ Вестник Рос.ассоциации акуш.-гин.- 2001.- N 1. - С.20-23.
4. Федорова М.В., Серов В.Н., Стрижаков А.Н., Тареева Т.Г. Внутриутробные инфекции / Вестник Рос.ассоциации акуш.-гин.- 1997.- N 2. - С.89-99.
5. Цхай В.Б. Перинатальные аспекты хронической фетоплацентарной недостаточности при внутриутробном инфицировании.- Томск: 2000. - 39 с.
6. Черствой Е.Д., Кравцова Г.И., Лазюк Г.И. Болезни плода, новорожденного и ребенка: нозология, диагностика, патологическая анатомия/ Справ.пособие. Мн: Высшэйшая школа, 1996.- 512 с.
7. Antsaklis AJ; Daskalakis GJ; Mesogitis SA; Koutra PT; Michalas SS. Prenatal diagnosis of fetal primary cytomegalovirus infection/ BJOG. 2000. Jan; 107 (1): p.84-88.
8. Jones RN; Neale ML; Beattie B; Westmoreland D; Fox JD. Development and application of a PCR-based method including an internal control for diagnosis of congenital cytomegalovirus infection/J. Clin. Microbiol. 2000. Jan; 38 (1): p.1-6.
9. Katow S. Rubella virus genome diagnosis during pregnancy and mechanism of congenital rubella/ Intervirology. 1998; 41 (4-5): p.163-169.
10. Villena I; Chemla C; Quereux C; Dupouy D; Leroux B; Foudrinier F; Pinon JM. Prenatal diagnosis of congenital toxoplasmosis transmitted by an immunocompetent woman infected before conception. Reims Toxoplasmosis Group/ Prenat Diagn. 1998. Oct; 18 (10): p.1079-1081.