

Тактика серологической  
диагностики и мониторинга  
инфекций, опасных для плода, при  
подготовке к беременности и во  
время беременности

Игорь Иванович Гузов  
Клиники и лаборатории ЦИР  
Конференция «Современная многопрофильная  
лаборатория: эффективность каждый день.  
Консолидация науки и практики»  
Новосибирск  
20 апреля 2017

# TORCH - термин, принятый в акушерстве и в неонатологии

- Toxoplasmosis
- Other (Другие)
- Rubella (Краснуха)
- Cytomegalovirus
- Herpes

# Другие инфекции

- Сифилис (главное место)
- Парвовирус В19
- Вирус ветрянки (*Varicella zoster*)
- Энтеровирусы
- Вирус Зики

# По значимости

- Токсоплазмоз
- Цитомегаловирус
- Краснуха (???) - зависит от программ иммунизации детей

# Лабораторные методы

- Скрининговые:
  - ИФА (IgG и IgM)
  - ИФА (авидность IgG)
- Подтверждающие
  - Иммуноблот
- Диагностические
  - ПЦР антигена в околоплодных водах или тканях плода
  - обследование новорожденного

# Значение скрининга

- Выявление групп риска
- Выявление сероконверсии
- Профилактическое: создание осознанного отношения к риску инфицирования и выработка правильного поведения беременной женщиной

# Диагностика

- Комбинация скрининговых методов, выявления антигена, УЗИ и других методов

# Нужен ли скрининг на TORCH?

- Нужен, потому что помогает выявить случаи, когда инфицирование плода может быть вероятным
- Не нужен, потому что проведение слишком дорого, может приводить к ненужным исследованиям здоровых плодов и в большинстве случаев не может улучшить состояние плода

# Токсоплазмоз

- Тенденция к падению инфицированности взрослых в течение последних 30 лет
- Процент инфицированности - от 10 до 50% в разных регионах и популяциях

# Инфицирование взрослых

- В большинстве случаев малосимптомно
- В 1% случаев - хориоретинит вплоть до потери зрения
- Исключение - некоторые районы Южной Америки (особо агрессивные штаммы, опасность для взрослых)

# Внутриутробная инфекция

- В большинстве случаев - субклинические формы
- Классическая триада: хориоретинит, гидроцефалия, кальцинаты мозга

# Внутриутробное инфицирование

- Лихорадка
- Сыпь (макулопапулезная)
- Гепатоспленомегалия
- Микроцефалия
- Судороги
- Желтуха
- Тромбоцитопения
- Генерализованная лимфаденопатия (редко)

# Субклинические формы

- Если не лечить, возможно развитие поздних осложнений:
  - хориоретинит - ухудшение зрения вплоть до слепоты
  - умственная отсталость
  - глухота
  - эпилепсия

# Источники инфицирования

- Мясо (термически недостаточно обработанное или незамороженное)
- Земля
- Вода из водоемов

# КОШКИ

- Малая опасность для человека
- Свежие фекалии не опасны (становятся опасны через 1-5 дней после испражнения)
- Старые фекалии могут быть опасны несколько месяцев
- Кошка потенциально заразна только при первичной инфекции в течение примерно 3-х недель (в основном котята первого года жизни)

# Частота инфицирования

- 1-8 случаев на 1000 беременностей
- При обычном иммунитете опасно только первичное заражение во время беременности
- При иммунодефицитах (ВИЧ, иммуносупрессанты) - опасно и носительство токсоплазм

# Лабораторная диагностика

- Выявление сероконверсии:
- Поэтому, чем чаще проверять, тем больше возможность выявления

# Лабораторная диагностика

- IgM - от 10 до 13 месяцев
- Если в 13 недель IgM и IgG одновременно, вероятность инфицирования в I триместре - 1-3%
- Низкоавидные IgG - в течение нескольких лет после первичного инфицирования

# Риск инфицирования плода при первичной инфекции во время беременности

- 13 недель - 15%
- 26 недель - 44%
- 36 недель - 71%

# Частота клинических проявлений

- 80% инфицированных живорожденных детей не имеют клинической симптоматики

# Сероконверсия

- IgM+    IgG-
- через 2 недели
- IgM+    IgG+

# Сероконверсия

- Лечение более эффективно, если начато в сроки до 3-х недель после сероконверсии

# Диагностика

- Real-time ПЦР на антиген *T. gondii* в околоплодных водах (амниоцентез)

# Оценка новорожденного

- Диффузные кальцинаты в мозге
- Гидроцефалия
- Хориоретинит
- Мононуклеарный плеоцитоз и повышение белка в спинномозговой жидкости

# ЦМВ

- Самая частая внутриутробная инфекция
- 0,2% - 2% всех новорожденных (в среднем 0,5%)
- Частота сероконверсии 2-2,5% всех беременностей
- Внутриутробное инфицирование у серопозитивных матерей: 0,2-1,5%
- При сероконверсии: 40%
- При заражении в течение полугода до беременности риск внутриутробного инфицирования - 1%

# ЦМВ - риск инфицирования плода при сероконверсии

- I триместр - 36%
- II триместр - 45%
- III триместр - 78%
  
- Однако степень поражения плода тем выше, чем ранее произошло инфицирование

# Серологическая диагностика

- Сероконверсия:
  - IgG-
    - через 2 недели
  - IgG+
- IgM появляются у 75-90% женщин с острой первичной инфекцией и существуют до года, поэтому имеют малое значение для установления сероконверсии
- IgM могут вновь появляться у иммунных женщин после встречи с новым штаммом вируса

# ЦМВ - передача

- Через жидкости тела: слюна, моча, женское молоко, половой путь
- Наиболее опасны дети до 3-х лет ЖИЗНИ

# ЦМВ - проявления при внутриутробном заражении

- 90% - нет симптомов при рождении
- Однако до 15% этих детей имеют риск развития в дальнейшем нарушений:
  - психомоторные
  - нарушения слуха
  - нарушения зрения
  - нарушения зубов
- Степень нарушения слуха коррелирует с концентрацией антигена ЦМВ в моче и крови

# ЦМВ

- 10% зараженных - есть симптомы
  - желтуха - 67%
  - гепатоспленомегалия - 60%
  - петехии - 76%
- Мультиорганные поражения (микроцефалия, моторные нарушения, респираторный дистресс, судороги)
- Поздние осложнения - потеря слуха, потеря зрения, снижение обучаемости

# Диагностика

- Выделение антигена из мочи или слюны в первые 3 недели жизни
- IgM в пуповинной крови - вспомогательное значение

# Пренатальная диагностика

- Амниоцентез - ПЦР антигена
- Отрицательный результат не исключает возможности инфицирования

# УЗИ-диагностика

- Перивентрикулярные кальцинаты
- Вентрикуломегалия мозга
- Микроцефалия
- Гиперэхогенный кишечник
- Гепатоспленомегалия
- Перивентрикулярные кисты
- Асцит
- Водянка плода
- Утолщение плаценты

# Оценка новорожденного

- Тромбоцитопения
- Перивентрикулярные интракраниальные кальцинаты
- Микроцефалия
- Гепатоспленомегалия
- Снижение слуха

# Краснуха

- Врожденная краснуха - не имеет серьезного значения в развитых странах (5-6 случаев ежегодно в США)
- Серьезная проблема в странах, где были поздно приняты программы иммунизации детей
- Россия - промежуточное положение (программа иммунизации детей с середины 1990-х годов, активное анти-прививочное «лобби»)
- Россия: 16,5% беременных женщин в группе риска по краснухе на начало 2000-х годов
- Россия - 3,5 случая на 1000 родов на начало 2000-х годов

# Краснуха

- Внутриутробная инфекция - может быть причиной выкидышей и мертворождения
- Синдром внутриутробной краснухи - типичный набор признаков поражения плода (нарушения слуха, пороки сердца, катаракта, глаукома, ретинопатия)
- В основном первичная инфекция опасна
- Описаны и случаи повторной инфекции, но опасность для плода -- только в первые 12 недель беременности

# Синдром внутриутробной краснухи

- Инфицирование до 16 недель
- При инфицировании между 16 и 20 неделями риск СВК резко уменьшается
- При инфицировании после 20 недель вероятность СВК исчезает (только задержка внутриутробного роста плода)

# ИФА-диагностика

- Четырехкратное повышение титра IgG
- Появление IgM
- Выявление антигена краснухи методом ПЦР

# Оценка НОВОРОЖДЕННОГО

- Катаракты, врожденная глаукома, пигментная ретинопатия
- Врожденные пороки сердца (открытый ductus arteriosus, периферический стеноз легочных артерий)
- Рентгенографические изменения костей
- Снижение слуха

# Внутриутробный герпес

- Группа риска - беременные, не имеющие иммунитета к ВПГ (IgM-, IgG-)
- Внутриутробное поражение только при первичной инфекции
- Частота - около 5 случаев на 10000 родов

# Внутриутробный герпес

- Заражение - только контактным путем, поэтому эффективны меры профилактики

# Новорожденный

- Заражение обычно контактным путем во время родов

# Герпес у беременных

- Периодический мониторинг мазков на бессимптомное выделение вируса (ПЦР-диагностика)

# Оценка новорожденного

- Везикулы или рубцы слизистых и кожи
- Плеоцитоз в спинномозговой жидкости
- Тромбоцитопения
- Повышение печеночных трансаминаз
- Конъюнктивит или кератоконъюнктивит

# Вирус ветрянки (*Varicella zoster*)

- Ветрянка
- Herpes zoster
- Частота: 1-5 случаев на 10000 беременностей
- Высокая вирулентность при отсутствии иммунитета

# Внутриутробное поражение

- Гранулемы плаценты
- Острый плацентит
- Поражение нервной ткани плода (энцефалит)

# Varicella zoster у беременной

- Вирусная пневмония - состояние, опасное для жизни

# Течение беременности

- Повышение частоты выкидышей и преждевременных родов
- Врожденный ветряночный синдром - риск при внутриутробном инфицировании от 0,4 до 2% (рубцовые изменения кожи, ретинопатия, водянка)

# Вирус ветрянки

- Главное направление - профилактика: скрининг до беременности и проведение прививки при отсутствии иммунитета

# Оценка новорожденного

- Рубцовые или везикулярные поражения кожи
- Микроцефалия

# Парвовирус В19

- Инфицирование до 13 недель: в 13% случаев гибель плода
- Инфицирование между 13 и 20 неделями -- в 9% случаев гибель плода
- Мертворождение -- только в случае инфицирования до 20 недель беременности
- При УЗИ могут обнаруживаться плевральные или перикардальные выпоты у плода, спонтанно исчезающие к сроку родов
- Водянка плода
- В 90% случаев острой инфекции поражение плода не возникает

# Парвовирус В19

- IgM появляются на 10-12 день инфицирования и держатся до 5 месяцев
- IgG -- с 15 дня после инфицирования и сохраняются долгое время
- Мониторинг: ИФА (IgM и IgG)

# Энтеровирусы

- Описаны случаи острой инфекции
  - эховирусами
  - вирусами Коксаки,
- приводящими к синдрому острой боли в животе, с симптомами, идентичными отслойке плаценты
- Могут быть причиной антенатальной смерти плода

# Вирус Зики

- Флавивирус, переносимый комарами
- По структуре близок к другим флавивирусам:
  - Вирус лихорадки Денге
  - Вирус желтой лихорадки
  - Вирус Западного Нила
- У 20% зараженных симптомы:
  - несильная острая лихорадка
  - зудящая макулопапулярная сыпь
  - артралгия (мелкие суставы кисти и стопы)
  - негнойный конъюнктивит

# Вирус Зики

## Внутриутробное инфицирование

- Микроцефалия
- Синдром Гийена-Барре
- Миелит
- Миелозэнцефалит

# Вирус Зики

- Зика -- лес в Уганде, где был впервые обнаружен у макаки резус в 1947 году
- Изначально: Африка, Юго-Восточная Азия и острова Тихого океана
- Сейчас продолжается вспышка в Южной и Северной Америках, острова Карибского моря и острова Тихого океана

# Вирус Зики

- Аргентина, Бразилия, Колумбия, Парагвай, Доминиканская республика, Куба, Венесуэла, Мексика, Гаити
- Камбоджа, Лаос, Вьетнам, Таиланд, Сингапур
- Флорида (США)
- Индонезия, Филиппины

# Вирус Зики

## Трансмиссия

- Укус комара
- Сексуальные контакты (любые, в том числе оральный и анальный)
- Гемотрансфузии
- Трансплантация органов
- Работа с кровью (сотрудники лабораторий)

# Вирус Зики

## Патогенез

- Поражение и разрушение клеток плаценты
- Переход через плаценту и поражение головного мозга плода
- Поражение клеток-предшественников нейронов
- Наиболее опасен контакт с вирусом в первом триместре беременности (практически все случаи врожденного поражения в Бразилии)

# Вирус Зики

## Лабораторная диагностика

- Вирусная РНК (ПЦР) в крови беременной (только в первые 2 недели после заражения)
- IgM в крови матери
- ПЦР методом обратной транскрипции в реальном времени (амниотическая жидкость и ткани плода)

Спасибо!