

**МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
БУКОВИНСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ**

Кафедра акушерства та гінекології

МАГІСТЕРСЬКА КВАЛІФІКАЦІЙНА РОБОТА

за спеціальністю 222 Медицина

спеціалізація «Акушерство та гінекологія»

на тему: Внутрішньоутробне інфікування плода як причина патологічного
перебігу перинатального періоду

Виконав(ла): студент(ка)_6_курсу, групи_1_
МФ№1, очна форма
(факультет, спеціальність, форма здобуття вищої освіти)

Кузь Х.В.
(прізвище та ініціали)

Керівник: доцент, кандидат медичних наук
Семеняк А.В.
(посада, науковий ступінь, прізвище та ініціали)

Рецензент: доцент, кандидат медичних наук
Бакун О.В.
(посада, науковий ступінь, прізвище та ініціали)

Чернівці – 2024

ЗМІСТ

Перелік умовних скорочень	4
Вступ	6
Розділ 1 Огляд літератури	
1.1 Термінологія	9
1.2 Шляхи проникнення збудників	10
1.3 Класифікація інфекцій, що викликають внутрішньоутробне інфікування плода	12
1.4 Гравідарні періоди	13
1.5 Клітинні та гуморальні реакції, які відбуваються під час внутрішньоутробного інфікування.	16
1.6 Діагностика внутрішньоутробного інфікування плода	16
1.7 Токсоплазма	19
1.8 Герпесвірусні інфекції	21
1.9 Вплив вірусного гепатиту В на перебіг вагітності	24
1.10 Особливості перебігу вагітності на фоні інфікування хламідіозом	26
1.11 Трихомоніаз	28
1.12 Міко-та уреаплазми як причини внутрішньоутробного інфікування плода	31
1.13 Багатоводдя як наслідок внутрішньоутробної інфекції	35
1.14 Особливості ураження плоду при внутрішньоутробному інфікуванні	37
Розділ 2 Матеріали та методи дослідження	
2.1 Матеріали та методи дослідження	40
2.2 Результати досліджень та їх обговорень	43
2.3 Умовно патогенні та патогенні збудники як імовірна причина інфікування у вагітних основної групи та контрольної групи	49

2.4 Умовно патогенні, патогенні мікроорганізми та зміни, які вони викликають	51
2.5 Зміни ендокринної функції плаценти - як можливі маркери внутрішньоутробного інфікування плода	54
2.6 Рекомендований план обстеження вагітних з метою попередження ВУІ	56
Розділ 3. Загальні висновки	58

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

ВУІ-внутрішньоутробні інфекції

ЗЗОМТ- запальні захворювання органів малого тазу

ВПІ - внутрішньоутробне інфікування плода

IgA- імуноглобуліни класу А

IgG- імуноглобуліни класу G

IgM – імуноглобуліни класу М

ДНК-вірус - вірус, який має дезоксирибонуклеїнову структуру

РНК-вірус – вірус, який має рибонуклеїнову структуру

ЕСНО – Enteric Cytophatic Human Organ

РС-вірус – респіраторно-синцитіальний віруси

ШКТ- шлунково-кишковий тракт

ДВЗ – дисеміноване внутрішньосудинне згортання

КТГ-кардіотокографія

ПЛР- полімеразно-ланцюгова реакція

ІФА- імуноферментний аналіз

УЗД-ультразвукова діагностика

УЗ-ознаки – ультразвукові ознаки

ЗВУР- затримка внутрішньоутробного розвитку

ХТ- хронічний токсоплазмоз

ЦМВ- цитомегаловірус

ЦНС- центральна нервова система

ЦМВІ- цитомегаловірусна інфекція

ГРВІ- гострі респіраторні вірусні інфекції

ГВІ- герпесвірусні інфекції

ВГВ- вірус гепатиту В

НВV – вірус гепатиту В

ІПСШ- інфекції, що передаються статевим шляхом

TORCH- симптомокомплекс враження плода, спричиненого *Toxoplasmosis*, *Other* (інфекцій, що передаються статевим шляхом), *Rubella*, *Cytomegalovirus*, *Herpes Simplex Virus*)

AP- амніотична рідина

ЦП- церебральний параліч

ЛШ-лівий шлуночок

VZV- Varicella Zoster virus

HCV- вірус гепатиту С

ВСТУП

Сьогоденність характеризується значним підвищенням рівня внутрішньоутробних інфекцій у структурі і акушерської і перинатальної патології. І внутрішньоутробне інфікування плода, спричинене ними зараз є важливою проблемою не тільки акушерства, перинатології чи педіатрії, дана патологія є проблемою для здоров'я нації в цілому [1]]. Внутрішньоутробне інфікування плода займає на сьогоднішній день одне з ведучих місць серед причин перинатальної захворюваності в Україні. Частота його, за даними різних авторів в Україні, коливається від 6,0% до 53,0% а також їм належить суттєва роль у патогенезі багатьох патологічних станів. За частотою розвитку плацентарної недостатності та гіпотрофії плода внутрішньоутробне інфікування займає друге місце, після гестозу [2,3].

У теперішній час на організм вагітної жінки впливає безліч несприятливих чинників. І інфекції репродуктивного тракту становлять неабияку причину важких запальних захворювань органів малого тазу (ЗЗОМТ), неплідності, ектопічної вагітності та синдрому хронічного тазового болю. Більшість з них часто призводить до внутрішньоутробного вірусно-бактеріального ураження плода чи новонародженого та, як наслідок до ускладненого перебігу вагітності та пологів. При розвитку ЗЗОМТ розвиваються процеси, які починаються з гострого запалення, а закінчуються деструктивними змінами, що часто призводить до непліддя. Багато досліджень показало, що інфекційно-запальні процеси в піхві приймають участь у розвитку акушерсько-гінекологічної патології, що визначає здоров'я не тільки матері, але і плода [4].

Внутрішньоутробне інфікування плода- це патологічний стан плода та новонародженого, що виникає в результаті інфекційного зараження в анте- чи інтранатальному періоді патогенними мікроорганізмами, джерелом яких є вагітна.

Зараз у клініці даних захворювань спостерігаються такі тенденції: відсутність відповідності тяжкості зовнішніх проявів рівню патологічних змін та

невелика ефективність проведеного лікування , що веде до вкрай важкого перебігу з можливим летальним наслідком або до хронізації.

Здоров'я немовляти визначається багатьма факторами , такими як: стан материнського здоров'я, особливостями перебігу вагітності та пологів, рівнем надання кваліфікованої допомоги вагітним, породіллям та новонародженим [5]. Протективну функцію для плода забезпечують плацентарний бар'єр, плідні оболонки, материнські імуноглобуліни класу G, а також власні імунні реакції.

Ризик і прогноз розвитку внутрішньоутробного інфікування залежить від терміну гестації, виду і особливостей збудника, його патогенних властивостей , типу інфекції матері (первинна чи вторинна), функціонального стану материнського імунітету, стану матково-плацентарного бар'єру. За наявності материнської інфекції інфікування плода відбувається у 2-12% випадків.

Як уже було сказано, інфекційні захворювання, які виникають під час вагітності, є надзвичайно важливою проблемою, оскільки представляють небезпеку не тільки для матері, але і звісно для плода. В умовах фізіологічного імунодефіциту протягом гестації, складаються передумови для активації інфекції та потрапляння збудника в навколоплідні води та плаценту.

Розвиток інфекційного процесу займає одне з перших місць за впливом на результат пологів , оскільки може призводити до ряду ускладнень спочатку під час вагітності -порушення плацентарної функції, затримки внутрішньоутробного розвитку плода, передчасних пологів ,аномалій розвитку плода та мертвонародження . Було встановлено , що інфекційні процеси та порушення мікроценозу родових шляхів є причиною збільшення частоти мимовільних викиднів у 13 разів, передчасного вилиття навколоплідних вод у 7-9 разів, передчасних пологів – у 6 разів, хоріоамніоніту -у 3, та післяпологового ендометриту – у 4-5 [6].

Тому для нас важливо проаналізувати, що саме відбувається з внутрішньоутробним станом плода під час вагітності та пологів.

Об'єкт дослідження: внутрішньоутробне інфікування.

Предмет дослідження: вплив внутрішньоутробного інфікування на перебіг вагітності.

Мета дослідження: провести аналіз патологічних змін з боку матері, плода та посліду в залежності від збудника, його титру, терміну інфікування; особливостей перебігу вагітності при внутрішньоутробному інфікуванні плода, змін ендокринної функції плаценти як маркера внутрішньоутробного інфікування. Попередження розвитку ускладнень зі сторони плода , зокрема розвитку його внутрішньоутробного інфікування , спричиненого наявністю в жіночих статевих органах умовно патогенних та патогенних мікроорганізмів.

Завдання дослідження.

1. Дослідити особливості перебігу ВУІ в залежності від терміну вагітності, на якому відбулося інфікування.
2. Визначити збудника (чи збудників), які спричинили розвиток внутрішньоутробного інфікування.
3. Відстежити зв'язок між етіологічним фактором інфікування та змінами зі сторони провізорних органів (наприклад, плаценти) та плоду.
4. Дослідити стан плаценти , зокрема її ендокринну функцію при ВУІ.
5. Розробка плану обстеження вагітних з метою недопущення розвитку внутрішньоутробного інфікування плода.
6. Розробка плану профілактичних заходів ВІІ.

РОЗДІЛ 1

Огляд літератури

1.1 Термінологія

Насамперед, необхідно розуміти, що зараз існує проблема неоднозначного трактування і застосування певних термінів, які пов'язані з внутрішньоутробним проникненням мікроорганізмів до плода.

Інфікування - це процес потрапляння збудника до організму людини, що не завжди призводить до певних патологічних змін. Для розгляду нашої теми важливо розуміти, що таке внутрішньоутробне інфікування - це факт інфекційного ураження плода протягом внутрішньоутробного розвитку або в пологах. Даний термін можна використовувати навіть у тих випадках, коли у дитини немає клініко-лабораторних ознак інфекційного захворювання, проте є дані анамнезу, що свідчать про його високу ймовірність. У таких випадках, використання даного методу діагностики наголошує на можливий ризик розвитку інфекційного процесу у постнатальному періоді.

Внутрішньоутробні інфекції - це такі інфекційні процеси, при яких розвиток інфікування плода відбувся протягом антенатального чи інтранатального періоду. Основне джерело інфекції при внутрішньоутробному інфікуванні - це мати дитини, з організму якої інфекційний агент проникає до плода. Проте зараз досить часто використовуються інвазивні методи обстеження вагітних, такі як амніоцентез та кордоцентез, що при порушенні правил асептики часто призводить до ятрогенного інфікування.

Вроджена інфекція - це патологічний стан немовляти, при якому інфікування та клінічний розвиток хвороби відбулися протягом внутрішньоутробного розвитку. Сюди доцільно зараховувати захворювання, що клінічно проявляються протягом перших трьох діб життя.

Перинатальні інфекції - це група інфекційно-запальних уражень плода (новонародженого), що розвиваються внаслідок внутрішньоутробного інфікування різними збудниками трансплацентарним, амніальним, висхідним чи низхідним шляхом у пізньому внутрішньоутробному періоді (після 22 тижня

гестації) та з розвитком клінічних проявів (запальний процес окремих органів чи ознаки токсемії), у ранньому неонатальному періоді (до 7 доби життя) [7].

Отже, внутрішньоутробне інфікування плода є вужчим поняттям, ніж просто внутрішньоутробні інфекції, оскільки вони не завжди призводять до інфікування.

1.2 Шляхи проникнення збудників

У більшості випадків висхідний шлях є пусковим механізмом розвитку і прогресування запалення в плаценті та може бути серйозною загрозою для подальшого безпечного розвитку вагітності на будь-якому терміні та негативно позначається на здоров'ї плода.

При реалізації даного шляху відбувається проникнення збудників через цервікальний канал шийки матки. Розвиток висхідного інфікування в більшості випадків складається з наступних чотирьох етапів.

1.«Материнська стадія». Перший з етапів- це порушення мікробіоценозу піхви (можна розглядати скоріше, як фактор ризику). Показує початковий етап інфекційної агресії, обмеженої ділянкою зовнішніх відділів сечостатевої системи, включно з шийкою матки. Фактично ця стадія є результатом або надмірного росту умовно-патогенних мікроорганізмів або вже присутності патогенних збудників у материнському організмі. В результаті цього виникає вагініт чи цервіцит, що може бути чинником наступного висхідного інфікування плодових оболонок або спричиняти ураження плода контактно під час пологів. На додаток до цього, може виникати загроза переривання вагітності, оскільки патогени продукують фосфоліпазу A2, що має стимулюючий вплив на подальший синтез арахідонової кислоти із послідуєчим розвитком стимуляції маткової діяльності простагландином. Дуже частим є латентний перебіг уrogenітальних інфекцій на даній стадії. Безсимптомність залежить від місцевих імунних реакцій, у першу чергу шийки матки (оскільки синтезуються бактеріостатичні речовини, такі як лізоцим та IgA, які значною мірою знижують патогенні властивості збудників).

2.«Плацентарна стадія». Наступним етапом можна вважати проникнення цих мікробів до внутрішньоматкової порожнини до рівня децидуальної оболонки, де відбувається місцева запальна реакція .

3.Далі інфекція може поширюватися на хоріон і згодом вражати судини плода (хоріоваскуліт) або навіть проникати через амніон і призводити до інтраамніотичної інфекції (третя стадія). Не є обов'язковою передумовою для інфікування навколоплідних вод розрив оболонок, тому що збудники легко можуть проникати і через інтактні оболонки. На даному етапі є реальна загроза для плода через велику ймовірність розвитку плацентарної недостатності і обумовленої цим гіпоксії плода, навіть попри те, що амніотична рідина має високу антибактеріальну активність , у зв'язку з накопиченням в ній IgG а також різноманітними захисно-приспосувальними реакціями.

4. Коли уже відбулося бактеріальне ураження амніотичної рідини, інфікування плода (що можна вважати четвертою стадією) може проходити різними шляхами [8](Рис.1.1.).

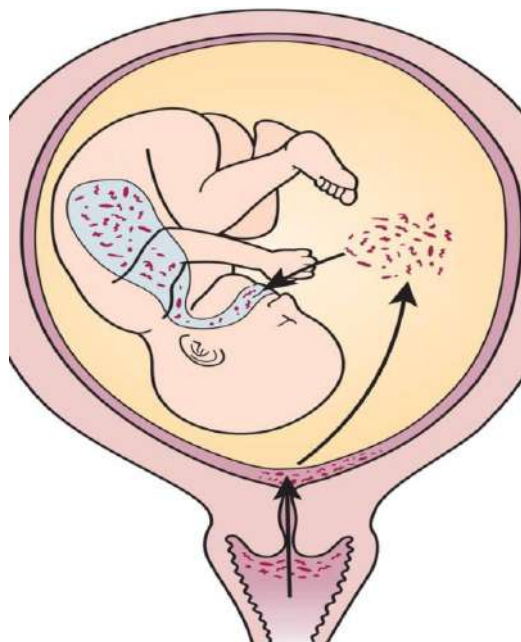


Рис.1.1. Висхідний шлях інфікування плода

Наступним шляхом внутрішньоутробного інфікування є гематогенний, при якому збудники проникають до плода з крові , долаючи плацентарний бар'єр. Циркулюючи в крові, вони потрапляють до плаценти, де розмножуються

і спричиняють запальний процес. Наступним кроком є подолання матково-плацентарного бар'єру та проникнення безпосередньо до плода, що в свою чергу призводить до генералізованого інфікування з розвитком ушкодження більшості життєво важливих органів (таких як головний мозок, печінка, легені та нирки). Даний шлях інфікування найчастіше реалізується при вірусних інфекціях і при латентному носійстві токсоплазмозу [9].

Ризик виникнення низхідного шляху поширення інфекцій значно підвищується у жінок, які страждають на хронічні запалення яєчників та маткових труб гонорейної, мікоплазменної або хламідійної етіології. Однак, за такого механізму, здебільшого також є відповідні запальні зміни зі сторони придатків [10].

Отже:

- за наявності у матері урогенітальної інфекції, внутрішньоутробне інфікування плода може відбуватися будь-яким із відомих шляхів поширення інфекції, а інфекційні захворювання матері відіграють неабияку роль у несприятливому перебігу вагітності.
- факторами ризику інтранатальних інфекцій є наявність у матері хронічних вогнищ інфекції, гострі інфекційні захворювання під час пологів, акушерські втручання в пологах, тривалий безводний період, хоріоамніоніт та інші.

1.3 Класифікація інфекцій, що викликають внутрішньоутробне інфікування плода

Етіологія внутрішньоутробних інфекцій - поліетіологічна, тобто збудниками можуть бути віруси, бактерії, гриби, найпростіші, хламідії, мікоплазми.

I. Віруси: цитомегаловірус - ДНК-вірус із групи герпетичної інфекції; простий герпес 1-2 типів - ДНК-вірус із групи герпетичної інфекції; вітряної віспи - ДНК-вірус із групи герпетичної інфекції (родина герпесів); краснухи, кору, епіпаротиту - РНК-вірус, міксовірус; ентеровірус - РНК-вірус із груп КОКСАКИ, ЕСНО;

респіраторні віруси - грипу, парагрипу, аденовіруси, РС-віруси; вірусного гепатиту.

II. Бактерії - лістерії, трепонема, мікобактерії Коха, умовно-патогенна флора (стрептококи В, Д, кишкова паличка, ентеробактерії).

III. Паразити - токсоплазма.

IV. Мікоплазми.

V. Хламідії

Дані інфекції також можна розподілити на такі групи, в залежності від їх впливу на перебіг вагітності та загальний стан плода:

- 1) Інфекції ,які негативно впливають на плід, проте є ефективні методи лікування;
- 2) Дуже небезпечні для плода інфекції, але існують методи їхньої профілактики;
- 3) Інфекції, які також мають несприятливий вплив на плід та перебіг вагітності, проте немає ефективних методів лікування та профілактики;
- 4) І останні , це інфекції, які зовсім не впливають на плід та вагітність в цілому [11].

Висновки

Тому зараз існує багато класифікацій даних інфекцій, і загалом їх можна розподілити на: бактеріальні (грампозитивні, грамнегативні ; аеробні та анаеробні), вірусні, спірохетозні , протозойні та змішані

1.4 Гравідарні періоди

Важливим фактором у розвитку внутрішньоутробного інфікування є термін вагітності, на якому розвивається інфекція. Можна виділити ембріональний, фетальний та антенатальний триместри, кожний з яких характеризується значними змінами в стані матки та плода під час впливу на них внутрішньоутробних інфекцій. Існує зворотня залежність між триместром вагітності і ризиком та масштабами інфікування. Тобто, коли інфекційна патологія розвивається на більш ранньому терміні вагітності (в другому і тим

більше в першому триместрі) ризик інфікування та його наслідки зростають в багато раз.

В ембріональному періоді виникнення певного інфекційного процесу становить серйозну загрозу для ембріона та ще не зовсім зрілої плаценти. Оскільки, матково-плацентарний бар'єр ще повністю не є сформованим, внутрішньоутробне інфікування може легко реалізуватися через висхідний або гематогенний шлях ,що відразу веде до надзвичайно тяжких запальних ускладнень і викидня, або сприяти патологічному перебігу вагітності через різноманітні ембріопатії або патологію розвитку посліду.

Ураження протягом 1-3 тижня гестації (бластопатія) завершується порушенням розвитку плідного яйця (викидень) або внутрішньоутробною загибеллю плода (вагітність, що не розвивається).

При інфікуванні на 4-12 тижні патоген проникає через хоріон та спричиняє тератогенний та ембріотоксичний ефект – порушується закладка органів та систем. Формуються вади розвитку на клітинному та органному рівнях, мимовільний викидень.

При інфікуванні з 16 по 26 тиждень (рання фетопатія) розвивається генералізоване запалення ,що призводить до фіброзного та склеротичного переродження органів плода (полікістоз легень, ендокардіальний фіброеластоз, гідро- та мікроцефалія), пізнього викидня, передчасних пологів.

З 26 тижня гестації (пізня фетопатія) – розвивається специфічне ураження різних органів (пневмонія, нефрит, гепатит, енцефаліт).

Частіше в цьому періоді вагомішу роль відіграє бактеріальна інфекція, рідше – вірусна.

У фетальному (другому) триместрі основні ознаки внутрішньоутробних інфекцій такі: материнські - ознаки вульвовагініту, хронічного цервіциту та ендоцервіциту; плодові –аспіраційна бронхопневмонія або генералізоване запалення, і різні фетопатії; з боку плодових оболонок – ознаки запалення.

Дані патології можуть призвести як до пізніх мимовільних викиднів, так і до подальшого розвитку істміко-цервікальної або плацентарної недостатності.

У антенатальному періоді продовжує існувати висока імовірність трансплацентарного проникнення багатьох патогенів, особливо вірусних. Це пов'язано з інволюційними змінами фетоплацентарного бар'єру та підвищенням його проникності [12].

Також, одним з небезпечних для інфікування періодів, є пологи. Під час пологів можливе інфекційне ураження плода контактним шляхом навіть умовно-патогенною мікрофлорою, яка часто навіть не дає якихось клінічних проявів. За такого інфікування у немовлят після народження розвивається картина запалення з боку легень, шкіри, ШКТ, очей та середнього вуха без запальних ознак зі сторони плодових оболонок [13].

Нижче подана таблиця з узагальненнями даного підрозділу (Таблиця 1.1)

Таблиця 1.1

Характер уражень плоду при вродженій інфекції

Тип ураження	Термін гестації	Характер ураження
Бластопатії	0-14 день вагітності	Загибель зародка, викидні або формування системної патології, яка подібна до генетичних хвороб
Ембріопатії	15-75 день	Вади розвитку на органному або клітинному рівнях (справжні вади), викидні
Ранні фетопатії	76-180 день	Розвиток генералізованої запальної реакції з переважанням альтеративного та ексудативного компонентів із виходом у фіброзно-склеротичні деформації органів (несправжні вади), можливе переривання вагітності
Пізні фетопатії	З 181 дня і до пологів	Розвиток маніфестованої запальної реакції з ураженням різних органів та систем (гепатит, енцефаліт, тромбоцитопенія, пневмонія)

Висновки: отже, в більшості випадків ступінь враження плода залежить саме від гравідарного періоду, на якому відбулося інфікування. Чим раніше (розвиток бластопатій, ранніх фетопатій), тим більш серйозний прогноз та тяжкість ураження аж до спонтанного переривання вагітності.

1.5 Клітинні та гуморальні реакції, які відбуваються під час внутрішньоутробного інфікування.

У ході такого інфекційного процесу між матір'ю, плацентою та плодом виникають запальні, імунні, регенераторні, циркуляторно-дистрофічні процеси, важкість яких залежить від вірулентності збудника з однієї сторони, та можливістю уражених тканин до адекватних захисних (клітинно-гуморальних) реакцій. Остання умова більше стосується плода, оскільки плацента і, тим більше, організм матері мають великі пристосувальні можливості [14].

При генералізованій формі внутрішньоутробного інфікування циркуляторно - дистрофічні зміни, що відбуваються в організмі плода можуть бути різні за інтенсивністю, нерідко призводячи навіть до некрозу інфікованих тканин, розвитку ДВЗ-синдрому, крововиливів в головний мозок, патологічних змін печінки, нирок та наднирників.

У розвитку запальної реакції плода основна роль відводиться проліферації клітин гістіоцитарно-лімфоїдного ряду. Також немало роль відіграють сегментоядерні лейкоцити [15].

1.6 Діагностика внутрішньоутробного інфікування плода

Діагностувати ВУІ складно, проте можливо, поєднуючи клінічні та лабораторно-інструментальні методи.

Клінічні методи - це оцінка ускладненого перебігу вагітності та проявів інфікування у матері, проте надзвичайно часто клініка є стертою, що значно ускладнює діагностику.

Також застосовуються мікробіологічні та серологічні методи: мікроскопічні (наявність коків, грибків, збільшена кількість лейкоцитів, ознаки

дисбіозу); бактеріальний засів (аеробні, анаеробні збудники); ПЛР; ІФА (виявляються антитіла(IgG , IgM)до збудників в діагностично вагомих титрах) [17] (Таблиця 1.2).

Таблиця 1.2

Методи лабораторної діагностики захворювань

Метод	Визначення
Мікроскопічний	Форма, розмір, структура та здатність до забарвлення клітин мікроорганізмів
Мікробіологічний	Чиста культура мікроорганізмів та її властивості
Імунологічний	Взаємодія мікроорганізму з різними антитілами
Молекулярно-генетичний	Взаємодія ДНК патогену з ДНК- або РНК-зондами

Методи, які застосовуються для оцінки фетоплацентарного бар'єру – ехографія (тонус плода, кількість та стан навколоплідних вод, ступінь «зрілості плаценти», фетальна біометрія,); доплерографія (стан матково-плацентарного кровотоку; КТГ, комп'ютерна кардіоінтервалографія), плацентометрія [16].

При сумнівних результатах вище наведених досліджень, застосовуються такі прямі (інвазивні) методи: дослідження хоріона (біопсія), навколоплідних вод (амніоцентез), крові плода (кордоцентез). При їх дослідженні застосовують культуральні методи, ПЛР-діагностику та специфічну імунну відповідь (IgM) плода. Також застосовують морфологічне дослідження плаценти

Клінічно оцінюють стан новонародженого (ознаки «незрілості» при доношеному терміні вагітності, розвитку інфекційного захворювання, вроджених вад розвитку).

Виявлення мікроорганізмів посівами, імунологічними методами та спеціальними молекулярно-біологічними методами є традиційною основою для підтвердження діагнозу внутрішньоутробної інфекції. Проте особливої уваги в діагностиці ВУІ відіграє УЗД. Цей метод може бути корисним для виявлення більшості серйозних аномалій та вад розвитку а також незначних проявів, які характерні для внутрішньоутробного інфікування плода. Тому певні неспецифічні знахідки (описані в таблиці 1.3) можуть виступати в якості маркерів внутрішньоутробної інфекції [18].

Таблиця 1.3

Неспецифічні загальні УЗ-ознаки для різних вірусних інфекцій

Череп	вентрикуломегалія/гідроцефалія, мікроцефалія, внутрішньочерепні кальцинати, гідраненцефалія
Серце	дефекти міжпередсердної/шлуночкової перегородки, відкрита артеріальна протока, кардіомегалія, перикардальний випіт
Живіт	гепатоспленомегалія, асцит, гіперехогенний кишечник, внутрішньочеревна кальцифікація
Внутрішньоутробний розвиток	затримка внутрішньоутробного розвитку
Зміни амніотичної рідини	маловоддя, багатоводдя (особливо при ЗРП пов'язане з вродженими інфекціями)
Зміни плаценти	плацентомегалія та зморщена плацента
Перебіг вагітності	рання втрата вагітності
Інші зміни	неімунна водянка плода

У I триместрі вагітності не завжди є клінічні ознаки внутрішньоутробного інфікування, проте при УЗД будуть виявлятися такі зміни, як : гіпоплазія або відшарування хоріона, відсутність редукції його порожнини, локальний тонус матки може бути підвищеним, деформація плодового яйця, істміко-цервікальна недостатність та її прогресування функціонального характеру, тривале збереження жовткового мішка, невідповідність між розмірами ембріона та порожниною плодового яйця.

Протягом II та III триместру, про патологію, пов'язану з внутрішньоутробною інфекцією свідчать наступні дані ехографії : ЗВУР, гіпоксія плода, мало-/багатоводдя, плацентарна недостатність, зміни товщини плаценти з наявністю в ній патологічних включень, різнорідна ехогенність плацентарної паренхіми, роздільність меж дольок, нерівномірне розширення міжворсинчастих просторів і субхоріального простору, ознаки суспензії в навколоплідних водах, вогнища кальцифікації печінки, селезінки, головного мозку, полікістозні зміни легень та нирок плода, підсилена пневматизація кишечника, фіброзні включення на стулках клапанів серця [19].

1.7 Токсоплазма

На даний час залишається надзвичайно актуальною проблема токсоплазмозу. Приблизно у 11% жінок первинне інфікування токсоплазмозом відбувається під час вагітності. У 30-40% відбувається трансплацентарна передача плоду. Тому питанню щодо впливу токсоплазменної інфекції на перебіг вагітності, пологів та післяпологового періоду приділяється значна увага. Однак деякі питання остаточно не вирішені, іноді навіть суперечливі. Щодо гострого токсоплазмозу, то захворювання доволі часто призводить до мимовільного викидня. Проте чи є хронічний токсоплазмоз причиною невиношування, остаточно не встановлено [20].

Широко використовується класифікація клінічних форм токсоплазмозу за Казанцевим:

За механізмом інфікування: 1)набутий токсоплазмоз; 2)вроджений

За клінічними проявами: 1) перинно-латентна форма; 2) гострий токсоплазмоз; 3) первинно-хронічна форма (виражена та стерта); 4) вторинно-хронічна форма (виражена і стерта); 5) вторинно-латентна форма (з резидуальними явищами чи без них).

За тяжкістю: легкий, середньотяжкий, тяжкий [21].

В останні роки в центрі уваги дослідників питання, які пов'язані з оцінкою частоти інфікування вагітних токсоплазмами, визначенням стану здоров'я дітей, які народжені від інфікованих матерів.

Плацента є бар'єром для багатьох патогенних факторів. Проте, токсоплазми все таки здатні проникати через плаценту і уражати плід, тоді як сама плацента є дуже чутливою до інфекційного агента. При цьому порушується її структура та змінюється функціональна здатність, що спричиняє її недостатність та дисфункцію.

При фізіологічному процесі гестації відбувається помірна активація функції фетоплацентарного комплексу, що проявляється підвищенням рівня багатьох гормонів, а при токсоплазмозі цей процес навпаки пригнічується. Це призводить до подальшого порушення адаптаційно-приспосувальних механізмів, що забезпечують фізіологічний перебіг процесу гестації та подальшої гіпоксії плода. Плацентарна дисфункція веде до недостатнього енергетичного забезпечення плода, погіршення пластичних процесів та відставання його в рості.

Ризик зараження та важкість перебігу залежить від терміну інфікування. Якщо інфікування відбулося на більш ранніх термінах, то ризик захворювання менший, проте симптоми сильніші.

Наприклад, при інфікуванні жінки протягом третього триместру вагітності ризик розвитку захворювання складає до 90%, проте в немовлят в 90% випадків перебігає безсимптомно.

Навпаки, якщо зараження виникло в першому триместрі, то ймовірність вродженого токсоплазмозу сягає лише 10-25%, але в 65% з них інфекція перебігає тяжко.

В результаті можливий розвиток мертвонароджень та пологів раніше терміну. Ранні прояви токсоплазмозу такі: ЗВУР, мікроцефалія, внутрішньочерепна кальцифікація, гідроцефалія, жовтяниця, гепатоспленомегалія, тромбоцитопенія та хоріоретиніт. Пізні – затримка розумового розвитку та епілептичні напади.

Патогенез викидня в гострій стадії зумовлений прямим зараженням плоду, в хронічній ж , очевидно, є результатом порушення функції стінки матки внаслідок хронічного метроендометриту , а також нейроендокринних розладів, що пов'язані з ураженням дієнцефальної ділянки головного мозку.

Показання до лікування хронічного токсоплазмозу протягом вагітності є відносними. Визначаються вони сукупністю клініки та анамнезом пацієнтки. Абсолютний показ – гостре інфікування в термінах вагітності. При хронічному токсоплазмозі покази є наступними: загострення ХТ в анамнезі, особливо якщо через це було невиношування (повторні викидні до 12 тижня); клініка ХТ в поєднанні з загрозою переривання вагітності; виражені прояви інтоксикації, лімфаденіту.

Задовільне самопочуття, відсутність в анамнезі загострень, невиношування є протипоказами до проведення лікування вагітної. У таких випадках лікування проводиться після пологів [22].

Отже, для рішення проблем у лікуванні та профілактиці внутрішньоутробного токсоплазмозу важливою є рання діагностика захворювання у вагітної жінки, що базується на результатах повторних серологічних досліджень. Своєчасне та ефективне лікування зменшує шанс вродженого токсоплазмозу майже на 60%.

1.8 Герпесвірусні інфекції

Cytomegalovirus hominis належить до вірусів герпесу 5 типу. Резервуар та джерело даної інфекції – це людина. Інфікуюча доза збудника знаходиться у слині, молоці, секреті шийки матки.

Цитомегаловірус довго персистує та часто відбувається хронізація процесу, через те, що під впливом імунного нагляду збудник «ховається» в клітинах, що захищає його від імунних реакцій. Таким чином знижується швидкість розмноження вірусу і наступне його поширення організмом припиняється (латентний стан), поки не відбудеться зниження активності клітинного імунітету [23].

На даний час відомо, що інфікованість вагітних цитомегаловірусом становить приблизно 65%. При цьому спостерігалася тенденція, що чим більший термін вагітності, тим вищий рівень серопозитивних до ЦМВ жінок. Отже, і під час вагітності також продовжується процес інфікування ЦМВ осіб, які не мали імунітету до нього, що в свою чергу збільшує відносний ризик ВПІ. За даними первинна клінічна форма хвороби виникає у 4% серед всіх вагітних, реактивація - у 14%. Можливе і вторинне інфікування іншими штамми ЦМВ. Це все створює передумови для трансмісії вірусу від матері до плоду з можливим розвитком вродженої цитомегаловірусної інфекції.

Інфікування плода відбувається у 0,7-2% випадків, серед них у 10% в майбутньому проявляються ураження ЦНС (мікроцефалія, затримка розумового розвитку, судоми), органу зору (хоріоамніоніту), слуху (майже до повної глухоти), печінки і селезінки (гепатоспленомегалія, гепатит, тромбоцитопенія). Сучасні світові статистичні дані вказують, що 0,5-2,5% вже народжуються інфікованими. Хоч більшість випадків даної патології є асимптоматичними, від 5 до 20% дітей мають виражені симптоми.

Якщо під час вагітності відбулося первинне інфікування, то реплікація вірусу відбувається більш активно і збільшується ризик передачі до 30-50%, з них у 15% розвиваються маніфестні форми хвороби, які частіше призводять до тяжкого перебігу та ускладнень, що нерідко завершуються летально.

Якщо відбувається реактивація хронічної інфекції то ризик передачі ЦМВ плоду(1-2%) та розвитку тяжких форм його ураження знижується через наявність і материнському організмі специфічних антитіл.

Значні труднощі у вивченні ЦМВІ виникають через нечіткість та поліморфізм клінічних проявів без чітких специфічних проявів. Тільки приблизно в 10% вагітних є виразна клініка (токсикози, ГРВІ, маткові кровотечі, анемія). Вираженість цих патологій залежить також від стану імунітету. Гостра інфекція у вагітних може перебігати у різних клінічних формах, проте найчастіше це мононуклеозоподібна (лихоманка, тонзиліт, полілімфаденопатія, гепатоспленомегалія).

Один з головних механізмів, що відповідає за формування адекватних для нормального розвитку плоду умов є функціонування фетоплацентарного бар'єру. При персистируванні ЦМВІ протягом вагітності є висока ймовірність розвитку запалення плаценти з ураженням як материнської так і плодової частини плаценти. Також ЦМВІ є одним з факторів розвитку антифосфоліпідного синдрому. Відбувається утворення аутоантитіл до фосфоліпідних комплексів, які знаходяться в ендотелію судин плаценти. Відбувається множинне тромбоутворення і гіпоплазія плаценти з порушенням її функції. Як результат - порушення плацентарного кровообігу та розвиток тканинної гіпоксії. І при такій гіпоксії підвищується активність реплікації ЦМВ і їхнє накопичення у плаценті, що в свою чергу підвищує ризик інфікування плоду [24].

Віруси герпесу 1, 2 та 3 типів

Хронічне рецидивування герпесних інфекцій негативно впливає на репродуктивну систему. Багато жінок з такою проблемою, мають в анамнезі артифіціальні аборти, мимовільні викидні, завмерлу вагітність, гестози першої та другої половини вагітності, загрозу переривання вагітності та передчасні пологи. Саме мимовільні викидні зустрічаються при ГВІ найчастіше (18-23%) як ускладнення на ранніх етапах вагітності [25].

На теперішній час точно доведено, що ГВІ спричиняють ускладнений перебіг періоду гестації у вигляді ускладнень першої та другої половини вагітності. Протягом I та II триместру це – загроза переривання вагітності (20-28%), ранній гестоз (30-33%), бактеріальний вагіноз (20%), істміко-цервікальна

недостатність (6-8%). Під час другої половини вагітності така ж тенденція зберігається: частота загрози переривання вагітності стає ще вищою (40-62%), можливий розвиток і пізніх мимовільних викиднів, багатоводдя, загроза передчасних пологів (40-82%), прееклампсія (6%), невиношування з передчасним розривом оболонок, аномалії прикріплення плаценти, розвиток кровотеч у III та післяпологовому періоді; під час пологів- розвиток первинної/вторинної слабкості пологової діяльності, гострої гіпоксії плоду.

Отже, внаслідок серйозності наслідків як для перебігу вагітності так і для розвитку плоду і його життєдіяльності проблема герпесвірусних інфекцій вийшла за межі тільки акушерсько-гінекологічної практики, тому необхідно постійно підвищувати рівень знань щодо ГВІ, їх клінічних аспектів, впливу на перебіг вагітності, діагностики та своєчасного лікування з метою запобігання інфікування плода і зниження перинатальних втрат [26, 27].

1.9 Вплив вірусного гепатиту В на перебіг вагітності

З приблизно 350 мільйонів осіб хронічно заражених вірусом гепатиту В (HBV) у всьому світі загально визнано, що принаймні 50% набули свої інфекції в перинатальному періоді або в ранньому дитинстві, особливо в країнах, де HBV є ендемічним. Це пояснюється високою частотою HBeAg-позитивних інфекцій у жінок дітородного віку та ефективної передачі інфекції від цих жінок до їхніх новонароджених. Сприйнятливі жінки, у яких розвивається гострий гепатит В під час вагітності можуть мати захворювання, яке неможливо відрізнити від захворювання в загальній популяції. Гострий ВГВ необхідно диференціювати від інших гострих захворювань печінки, які виникають під час вагітності, такі як внутрішньопечінковий холестаз або гостра жирова дистрофія печінки, якщо наявна жовтяниця або гемоліз, підвищення рівня печінкових ферментів і синдром низького рівня тромбоцитів, якщо жовтяниця відсутня. Не було виявлено, що гостра інфекція ВГВ зростає сприяє зростанню смертності під час вагітності або призводить до тератогенних ефектів. Проте повідомлялось, що частіше спостерігалася низька маса тіла при народженні та недоношеність. Крім того, гострий ВГВ на ранніх термінах вагітності пов'язаний з 10%

перинатальним рівнем передачі, і ймовірність зростає значною мірою протягом третього триместру. Вплив хронічної інфекції ВГВ на результати вагітності не був чітко визначений [28].

В цілому, загальний стан вагітних жінок, які хворіють на гепатит В не порушений. При вагітності підвищений рівень кортикостероїдів та естрогену, відповідно, внаслідок цього можна очікувати підвищення рівня віремії, що було продемонстровано на лабораторних тваринах. В одному дослідженні не було відзначено значних відмінностей у вірусемії HBV при вагітності, хоча аланінамінотрансфераза мала тенденцію до підвищення на пізніх термінах та у післяпологовому періоді.

Перинатальна передача вірусу гепатиту В призводить до високої частоти розвитку хронічної інфекції немовлят (до 90% дітей, які народжені від HbeAg-позитивних жінок). Загально визнано, що більшість перинатальних передач відбуваються під час або ближче до пологів, тому що вакцинація в неонатальному періоді запобігає зараженню в 80-95% випадків. Теоретичні ризики передачі ВГВ під час пологів можуть бути під час контакту плоду з виділеннями шийки матки та кров'ю матері [29].

Ризики трансплацентарної передачі наступні: позитивний HbeAg у матері, титр HbsAg і рівень ДНК ВГВ. В одному дослідженні рівень ДНК ВГВ 108 копій/мл асоціювався з підвищеною ймовірністю внутрішньоутробної передачі. HBV можна виділити з ендотеліальних клітин капілярів ворсинок і трофобласта, що підтверджує гіпотезу про те, що порушення плацентарного бар'єру є механізмом внутрішньоутробного інфікування. Загрожуючі передчасні пологи або спонтанні аборти з можливим змішуванням крові матері та плода теж підвищують ризик [30].

Висновки: значне зростання захворюваності на вірусні гепатити та збільшення хронічних форм становлять проблему поєднаного перебігу вагітності на фоні гепатиту дуже актуальною та потребують вчасного обстеження вагітних на наявність цієї інфекції. І не тільки вагітних, а і всіх жінок репродуктивного віку.

1.10 Особливості перебігу вагітності на фоні інфікування хламідіозом

Chlamydia trachomatis є найбільш поширеним в світі інфекційним агентом, що передається статевим шляхом. Показники хламідіозу найвищі серед підлітків і молодих жінок (віком 15–24 роки). Поширеність коливається від 3 до 14%. Нелікований хламідіоз може призводити до слизово-гнійного цервіциту, ендометриту та сальпінгіту і через це є основною причиною безпліддя у всьому світі, також може провокувати розвиток позаматкової вагітності [31].

Були суперечливі повідомлення щодо впливу цієї інфекції протягом вагітності. Комплексний мета-аналіз 56 досліджень був проведений для визначення зв'язку між *C.trachomatis* і несприятливими результатами вагітності з фокусом на передчасні пологи. Це дослідження показало, що вагітність, яка перебігає на фоні хламідіозу частіше ускладнюється такими несприятливими наслідками, як передчасні пологи, передчасний розрив плодових оболонок, ендометрит, низька маса при народженні, внутрішньоутробна загибель плода.

Хламідіоз може передаватися немовлятам від інфікованих жінок під час пологів, що призводить до неонатальних ускладнень, включаючи кон'юнктивіт (від 18 до 50%) і пневмонію (від 11 до 18%). Лікування антибіотиками даної інфекції під час вагітності є безпечним та ефективним [32].

Кілька ретроспективних досліджень виявили зв'язок між хламідіозом, кон'юнктивітом і низькою вагою при народженні (від 22% до 42% немовлят з кон'юнктивітом була вага при народженні нижчою за 2500 г.) Подібним чином ранні дослідження кон'юнктивіту новонароджених запропонували зв'язок між антенатальною материнською хламідійною інфекцією та післяпологовими інфекційними ускладненнями.

Thompson et al. вивчали яким чином інфікування статевих шляхів жінки *C. trachomatis* і *M. hominis* несприятливо впливає на вагітність та спричиняють перинатальні ускладнення. Хоча ці автори відзначили підвищену частоту спонтанних абортів, недоношеності, мертвонародження та неонатальної смерті серед жінок з співіснуючою інфекцією *C.trachomatis* і *M. hominis*, наявність

кожного організму окремо не корелювала з будь-якими ускладненнями вагітності або несприятливим наслідком.

Нещодавно Harrison et al. досліджували взаємозв'язок між *C. trachomatis*, *M. hominis* і *U. urealyticum* та результатом вагітності. Підгрупа IgM-серопозитивних 17 пацієнтів мала значно підвищений ризик народження немовлят з низькою вагою та передчасного розриву оболонок порівняно з жінками у яких культура хламідій позитивна, але IgM негативний. Є кілька теоретичних причин підозрювати, що *C. trachomatis* може відігравати етіологічну роль у передчасних пологах та передчасному розриві плодових оболонок.

Хламідійна інфекція характеризується слизисто-гнійним характером виділень з підвищеною кількістю поліморфноядерних лейкоцитів. Така запальна реакція може призводити до порушення лізосомальних мембран в прилеглих хоріоамніотичних оболонках, з вивільненням ферменту фосфоліпази A2, який ініціює розщеплення арахідонової кислоти в плодових оболонках, що в свою чергу може вести до ініціації каскаду подій, що призводять до синтезу простагландинів і початку скорочень матки. Супутнє вивільнення інших лізосомальних ферментів може спричиняти пряму цитотоксичну дію на клітини хоріоамніотичної оболонки і викликати внаслідок цього передчасний розрив мембрани. Крім того, *C. trachomatis* здатна до проліферації в клітинах амніону людини. Життєвий цикл мікроорганізму призводить до клітинної смерті, оскільки бактерія вивільняється та вражає сусідні клітини [51]. Таким чином хламідії можуть викликати прямий цитопатичний ефект клітин хоріоамніону, що знижує захисні властивості мембран та призводить до їх розриву (Рис.1.2)

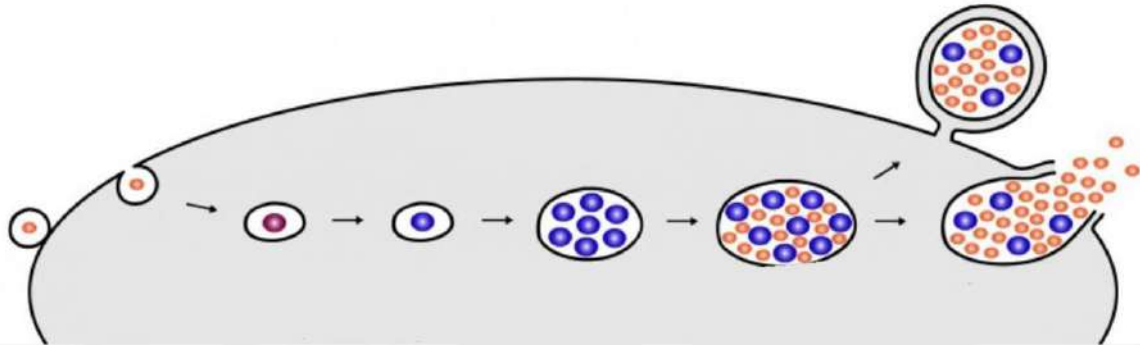


Рис.1.2 Патогенез хламідійної інфекції

Існує ще одне ймовірне пояснення. Очевидно, що хламідійний сальпінгіт включає також інфекцію ендометрія, оскільки бактерія поширюється з шийки матки. Дана інфекція може протікати клінічно або безсимптомно. Можливо, при вагітності відбувається подібна ситуація : при цьому відбувається поширення збудника з нижніх до верхніх статевих шляхів з розвитком субклінічної внутрішньоутробної інфекції. Можливо, це саме те, що титри IgM відбивають, подібно до того, що спостерігається при гострому сальпінгіті. [33].

Висновки:

- значна розповсюдженість у вагітних хламідіозу, малосимптомність його перебігу, можливість ВІП визначається важливість обстеження вагітних на хламідійну інфекцію, особливо у групах ризику.
- оскільки урогенітальний хламідіоз широко поширений і має наслідки для плода, своєчасна етіотропна терапія сприятливо впливає на перебігання вагітності та сприяє народженню здорових дітей.
- для зменшення ризику інфікування хламідіозом потрібно розповсюджувати знання про шкідливий вплив цих інфекцій на репродуктивну функцію.

1.11 Трихомоніаз

Трихомоніаз - інфекція, що передається статевим шляхом (ПСС) викликається паразитом *Trichomonas vaginalis*. Це найбільш поширена ПСС у всьому світі. Поширеність *T. vaginalis* є стабільно вищою у жінок, ніж у

чоловіків, і суттєво варіює в різних популяціях та має сильний зв'язок зі здоров'ям і соціальним статусом. Це значною мірою впливає на жінок на піку їхніх репродуктивних років і, за оцінками, до 25 мільйонів вагітних жінок у всьому світі інфіковані *T. vaginalis*.

Найчастішими проявами трихомоніазу у жінок є вагініт, цистит, ендocerвіцит, як наслідок, ерозія шийки матки, ендометрит, аднексит, підвищується ризик розвитку безпліддя.

Дослідження, які були проведені, виявили зв'язок між трихомоніазом під час вагітності та несприятливими результатами вагітності. Такими, як: передчасні пологи, низька маса тіла при народженні і передчасний розрив оболонок.

Можливість розвитку трихомонадної інвазії залежить від терміну вагітності, на якому відбулося інфікування. Часто буває таке, що при зараженні до формування хоріоамніотичних оболонок, вагітність переривається самовільно у вигляді викидня або мертвонародженості. Якщо інфікування відбувається на пізніших термінах, то висхідна інфекція зустрічається доволі рідко, оскільки внутрішній зів шийки матки є так званою межею для висхідного поширення трихомонад, насамперед, завдяки циркулярному скороченню мускулатури шийки матки та лужному середовищу секрету ендометрію [34].

Під час пологів інфікування найчастіше виникає при передчасному розриві плодових оболонок і в міру подовження безводного періоду. Як тканинні паразити, трихомонади викликають руйнування та метаплазію епітелію та тканин. Саме цей механізм відіграє чималу роль у процесі передчасного розриву навколоплідних оболонок, провокуючи цим самим передчасні пологи та народження дітей з низькою вагою.

Деякі джерела, припускають, що уrogenітальні трихомонади можуть проникати в порожнину матки і гематогенним шляхом також.

Також в літературі є повідомлення про вплив трихомонад на розвиток плода і про виявлення *T. Vaginalis* в навколоплідній рідині та легенях новонароджених.

Про особливості перебігу трихомоніазу в новонароджених зараз не можна говорити чітко, оскільки наявні недостатні та суперечливі дані літератури. Через анатомо-фізіологічні властивості організму дитини, захворюваність на дану інфекцію залежить від статі (набагато частіше хворіють дівчатка) та від віку дитини. Відповідно, ця проблема більше вивчена у дівчаток. Інфікування новонароджених збудниками відбувається під час проходження дитини через родові шляхи матері (інтранатально).

Дехто з авторів вважає, що захворюваність на трихомоніаз у новонароджених дівчаток та протягом перших двох років життя низька, через особливості епітелію (відсутність глікогену в достатній кількості), транзиторну естрогенізацію і навіть припускають можливість спонтанного одужання.

Внаслідок фізіологічних процесів протягом вагітності та вікових особливостей дитячого організму клініка даного захворювання не є достовірним критерієм для верифікації трихомоніазу. Тому, запорукою вдалої діагностики є поєднання різних методик: класичних та альтернативних (мікроскопічний, культуральний, серологічний та метод молекулярної генетики). Мікроскопічний є доволі низькоспецифічним та базується на виявленні збудника в нативних чи забарвлених препаратах. Культуральний – це «золотий стандарт», він є найбільш прийнятним для підтвердження діагнозу у вагітних та дітей і є високочутливим та специфічним (достовірність понад 90%). Активно застосовується в практиці методи молекулярної генетики (ПЛР, ДНК-гібридизація). Значними перевагами є висока чутливість, специфічність, пряме визначення збудника, швидке отримання результатів та можливість визначення в одному зразку матеріалу одночасно декількох збудників.

Проведені в останні роки дослідження свідчать про необхідність лікування трихомоніазу під час вагітності, оскільки вчасно призначена антибактеріальна специфічна терапія веде до клініко-етіологічного виліковування, санації пологових шляхів, нормального перебігу вагітності, пологів та післяпологового періоду і, що найголовніше до народження здорової дитини. Проте, існують складності антибіотикотерапії трихомоніазу протягом вагітності, оскільки

можливий несприятливий вплив етіотропних препаратів на плід. Тому зараз багато досліджень спрямовані на пошуки безпечного та ефективного антибіотика для лікування даної інфекції.

Висновки: отже, хоча і є дані про те, що трихомонади викликають ускладнення вагітності та пологів, є деякі нюанси щодо лікування. Якщо буде знайдено ефективне лікування, то буде можливість зробити значні кроки в профілактиці перинатальної захворюваності, спричиненою саме цією інфекцією. І профілактика зараження *T.vaginalis*, а також раннє виявлення та лікування є пріоритетом у розв'язанні даної проблеми [35].

1.12 Міко- та уреаплазми як причини внутрішньоутробного інфікування плода

Визначальне місце серед збудників інфекційно-запальних уражень уrogenітального тракту займають мікроорганізми сімейства *Mycoplasmatacea*, такі як *Ureaplasma urealyticum*, *Ureaplasma parvum*, *Mycoplasma hominis* та *Mycoplasma genitalium*. У вагітних, які мали ознаки внутрішньоутробної інфекції мікоплазми виявлялися у половині випадків, *Ureaplasma urealyticum* – у 40%. Мікоуреаплазмоз дуже часто асоціюється з ускладненим перебігом вагітності та неонатальним ризиком [36].

Новонароджені можуть інфікуватися внутрішньоутробно або при проходженні через інфіковані пологові шляхи, однак мікоплазмоз може також передаватися вертикальним механізмом (висхідним, гематогенним або транслокаційним шляхами) [37,38].

На даний час є обмежені дослідження про патогенез ураження при даних інфекціях. Існує ряд факторів, які обумовлюють патогенність мікоплазм (уреаплазм): здатність прикріплюватися до клітин, наявність специфічних рецепторів, які забезпечують механізм абсорбції, структурне споріднення мембран мікоплазм та клітин організму (автоімунізація організму).

Міко- та уреаплазми мають декілька факторів адгезії, які є імуногенними для макроорганізму, проте адгезія всеодно є слабкою, їхня життєдіяльність

обмежена поверхнево розташованими епітеліоцитами. Тобто, патогенні властивості уреоплазм обумовлюються їхньою адгезивністю (здатністю прикріплюватися до епітелію слизових оболонок, лейкоцитів), утворенням ендотоксинів. Прикріпившись до поверхні уражених клітин, вони руйнують клітинні мембрани, впроваджуються в цитоплазму і призводять до деструкції клітин та розвитку судинних проявів і запальної реакції. Якщо інфекція перебігає хронічно, судинні реакції виражені в меншій мірі, однак переважає порушення бар'єрних та регуляторних механізмів вражених тканин. Латентна уреоплазменна інфекція може впливати на хромосомний апарат клітин, звісно проникати через плаценту та вражати плід [39].

При інфікуванні статевих шляхів уреоплазмою, уреаза бактерій гідролізує сечовину в аміак. Подібно, мікоплазма утворює аміак в результаті розпаду аргініну, використовуючи його, як основне джерело енергії. Це підвищує рН, що може полегшити змішане інфікування іншими бактеріями (призводити до розвитку бактеріального вагінозу). Як наслідок, поширеність мікоплазмозу вища у жінок з порушеною мікробіотою (менша кількість лактобактерій), наприклад при бактеріальному вагінозі або аеробному вагініті. Отже, поєднання цих умов, призводить до підвищеного ризику ускладнень вагітності, таких як: передчасні пологи, передчасний розрив пологових оболонок, хоріоамніоніт та навіть фунісит плода [40,41].

Уреоплазмоз найчастіше можуть провокувати два види уреоплазм – *Ureaplasma urealyticum* та *Ureaplasma parvum*. У різноманітних дослідженнях вагінальна колонізація *Ureaplasma parvum* була набагато поширенішою, ніж *Ureaplasma urealyticum*, і саме перша пов'язана з розвитком спонтанних абортів та передчасними пологами [42].

Ureaplasma urealyticum можна виявити в шийці матки або піхві від 40 до 80% статевозрілих безсимптомних жінок. Колонізація урогенітального тракту часто корелює з молодшим віком, нижчим соціально-економічним статусом, сексуальною активністю з багатьма партнерами і використанням оральних контрацептивів. Частота вертикальної передачі уреоплазмозу коливається у

межах 45-66% у доношених немовлят і до 58% у недоношених. *Ureaplasma urealyticum* часто виділяється у чистій культурі з плаценти, амніотичної рідини та внутрішніх органів плода, за наявності фуніситу та пневмонії. Даний факт можна сприймати як переконливий доказ того, інфекція виникає внутрішньоутробно. У дослідженнях було виявлено, що до четвертини серед усіх ендотрахеальних ізолятів зібраних протягом доби після народження була виділена *Ureaplasma urealyticum* у немовлят, вага яких при народженні була меншою 2500 г і які були народжені шляхом кесаревого розтину без ушкодження плодових оболонок, що вказує на досить частий розвиток внутрішньоутробної передачі, принаймні у недоношених дітей. Колонізація здорових доношених немовлят є відносно тимчасовою, після трьохмісячного віку частота ізоляції *Ureaplasma urealyticum* різко падає. *Ureaplasma urealyticum* можна виділити з амніотичної рідини вже з 16 тижня вагітності при неушкоджених плодових оболонках. Проспективні дослідження показують, що уреаплазми рідко виділяються з незміненої прозорої амніотичної рідини на даному терміні, значно частіше їх виділяють з візуально змінених вод [43].

Колонізація ендометрія *Ureaplasma urealyticum* до зачаття, безсумнівно може призвести до інфікування амніотичного міхура, проте висхідний або гематогенний шлях інфікування також має місце. *Ureaplasma urealyticum* часто виділяється з крові матерів, які мали септичні аборти, проте все ж більшість інфікувань відбувається висхідним шляхом і, як правило, клінічно не проявляється. На відміну від більшості інших бактеріальних інфекцій, уреаплазмове ураження амніотичної рідини не маніфестує лихоманкою та болючістю матки і тому не є причиною клінічно вираженого амніоніту [44,45].

Нижче наведена схема яка показує вплив вагінальної колонізації збудниками на ризик несприятливого наслідку (Рис.1.3.)

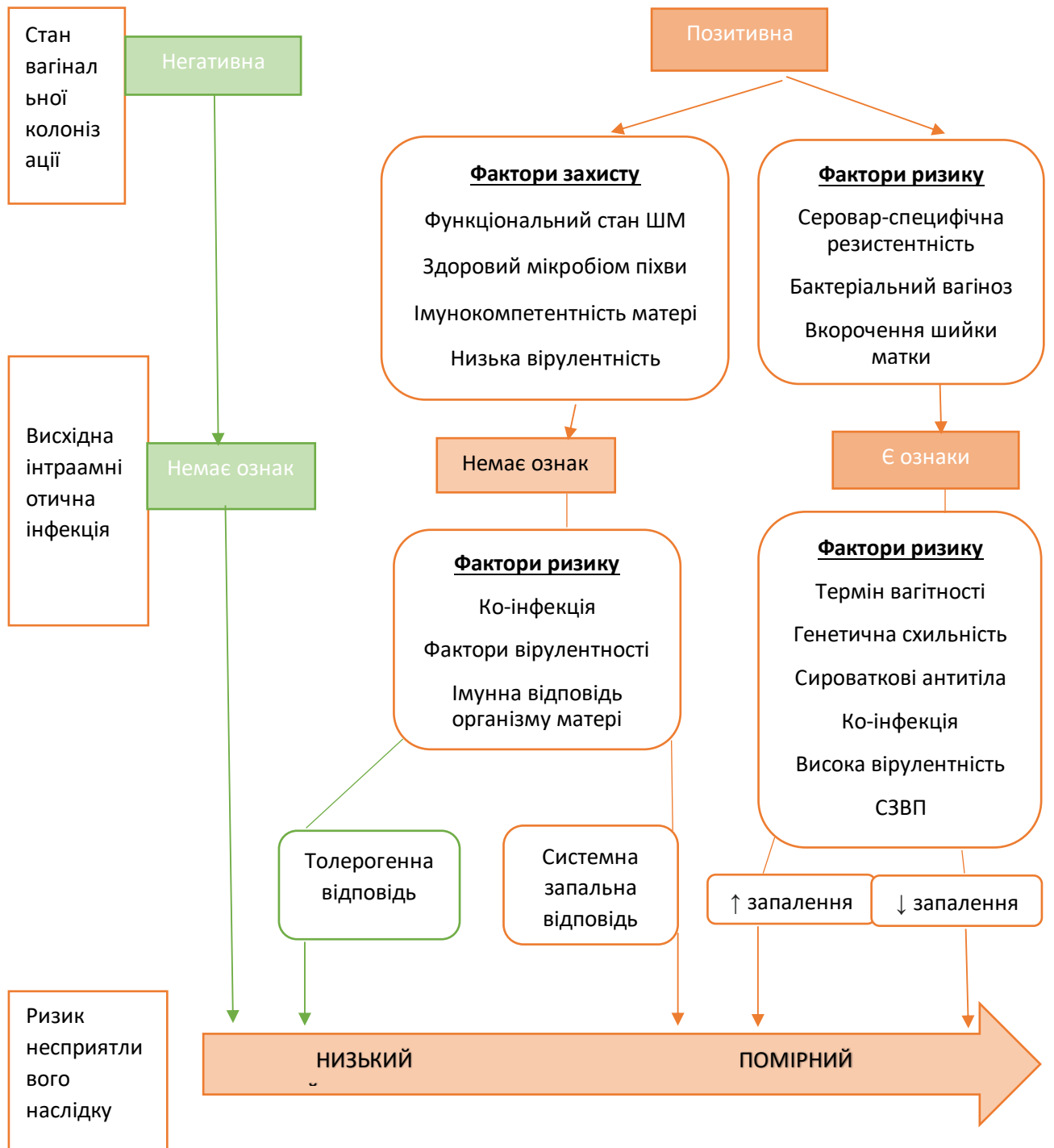


Рис.1.3. Фактори, які впливають на несприятливий наслідок

Велика кількість доказів свідчить про те, що дана інфекція відіграє важливу роль у розвитку передчасних пологів і, тому, значній частці передчасних пологів можна запобігти. Вперше було припущено те, що інфекція пов'язана з недоношеністю та низькою масою тіла при народженні, в результаті

досліджень, у яких тетрациклін застосовували вагітним жінкам. І жінки, які отримували лікування протягом 6 тижнів під час вагітності, народили значно меншу кількість немовлят з вагою менше 2500 г, ніж жінки, які отримували плацебо. Хоча мікробіологічних досліджень не було проведено, але було припущено, що мікроорганізми, чутливі до тетрацикліну, відповідальні за низьку масу тіла при народженні, і мікоплазми належать до цих мікроорганізмів [46].

1.13 Багатоводдя як наслідок внутрішньоутробної інфекції

Багатоводдя це стан вагітності, при якому об'єм амніотичної рідини значно перевищує нормальні показники (500-1500мл). Ця патологія зустрічається доволі рідко (від 0,2 до 5,5%). Клініка виникає, якщо об'єм навколоплідних вод перевищує приблизно 3 літри. Однією з характерних клінічних особливостей даного стану є різке збільшення кількості неправильного положення та передлежання плоду (частота поперечних положень плода при багатоводді складає до 2,5 %). Частота мертвонароджень – 10,2%, причиною антенатальної та інтранатальної смертності слугує гіпоксія плода. Діти, які народилися від такої вагітності часто страждають від різних пневмопатій (причиною їх є або внутрішньоутробне інфікування, або аспіраційний синдром). Також при багатоводді часто народжуються діти з низькою масою тіла (внаслідок передчасних пологів та ЗВУР плода, що часто виникають на тлі вираженого багатоводдя). Частота раннього токсикозу складає 36%, гестозу - від 20 до 35,7%. Відзначена також велика частота загрози переривання вагітності - 42,3% та передчасних пологів - 20,2%, плацентарної недостатності - 52% (Рис.1.4) [47].

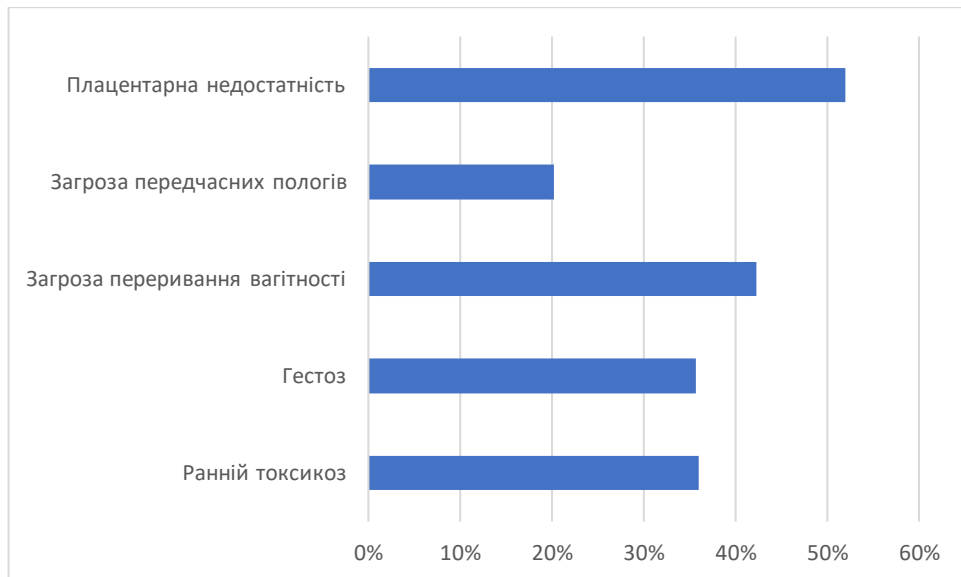


Рис.1.4 Частота ускладнень при багатоводді

Теперішня тактика ведення вагітності, згідно протоколу №906 МОЗ України, передбачає обов'язкове обстеження усіх вагітних на TORCH – інфекції та за найменшою підозрою, на бактеріальні агенти. Було б нерозумним недооцінювати вплив цих факторів на плід та перебіг вагітності, адже в структурі причин багатоводдя саме бактеріально-вірусна етіологія домінує. У таких випадках збільшення кількості АР є лише наслідком впливу інфекційного агента, та симптомом що супроводжує дану вагітність.

Однією з основних акушерських проблем наших днів є внутрішньоамніотичне інфікування, рівень якого значно зріс в останні роки. Наводяться дані, що частота багатоводдя при різних внутрішньоутробних інфекціях плода зустрічається в 20 – 74 %. Водночас, автори вказують, що у вагітних з багатоводдям частота інфекційних захворювань коливається в межах від 5,2 % до 26,7 % і розвиток багатоводдя інфекційного генезу далеко не завжди призводить до внутрішньоутробного інфікування плода і новонародженого. Зокрема відзначається, що захворювання в період новонародженості виникає тільки при високому ступені колонізації збудниками інфекцій [48].

1.14 Особливості ураження плоду при внутрішньоутробному інфікуванні

Певні материнські фактори під час вагітності можуть стати причиною пошкодження мозку плода, наприклад, інфекція. Інфікування матері було пов'язане із захворюваністю та смертністю немовлят, підвищеним ризиком внутрішньошлуночкових крововиливів, пошкодженням білої речовини мозку новонародженого та подальшим церебральним паралічем. Сприйнятливість незрілих клітин центральної нервової системи до інфекційного ураження значною мірою залежить від критичних періодів, протягом яких відбувався вплив а також від регуляції церебрального кровотоку та метаболізму в ЦНС.

Припущено, що пошкодження головного мозку дітей, які народжені матерями, що мали внутрішньоутробну інфекцію є опосередковано нейротоксичністю. Механізми або патофізіологія нейротоксичності є складними та не повністю вивченими. Можливо, що внутрішньоутробна інфекція опосередковується факторами, які впливають на кінцевий загальний шлях що веде до пошкодження нейронів (наприклад, ініціює апоптоз, клітинну дисфункцію та врешті-решт смерть нейронів).

Клінічний хоріоамніоніт розглядається як інфекція матки та її вмісту протягом вагітності. Було показано, що клінічні та гістопатологічні докази плацентарної інфекції були пов'язані з підвищеним ризиком нез'ясованого церебрального паралічу (ЦП).

Декілька досліджень показали зв'язок між внутрішньоутробною інфекцією та ураженням білої речовини мозку і церебральним паралічем у недоношених новонароджених. Запальна відповідь може безпосередньо впливати на ще не повністю зрілий мозок, на додаток до пошкодження нейронів після церебральної ішемії. Було показано, що хоріоамніоніт матерів корелював з перивентрикулярною лейкомаляцією у незрілих дітей. Астроцити та мікроглія, які є основними гліальними клітинами ЦНС беруть участь у регуляції життєдіяльності, функціонування та диференціації клітин-попередників. Однак, вони можуть мати і цитотоксичний ефект на олігодендроцити при патологічних станах, шляхом вироблення прозапальних цитокінів. Клітини глії є

відповідальними за синтез мієліну в ЦНС протягом розвитку. І пошкодження цих клітин (зокрема, інфекцією) може призвести до недостатньої кількості мієліну та/або синтезу аномального. Тому, патологічні стани матері, такі як інфекція може пошкоджувати клітини-попередники або порушувати їхнє дозрівання, а отже впливати на розвиток мозку [49].

Частота клінічно значущих вроджених вад серця становить приблизно 5 випадків на 1000 новонароджених. Хоча зараз є значні успіхи в розробці складних технік діагностики та хірургічної корекції цих дефектів, їх етіологічна основа залишається значною мірою невизначеною. Тільки в 20% відомий етіологічний чинник. 10% з них – це вірусні та рідше бактеріальні інфекції, ліки та радіація, інших 10% - генетичні чинники або хромосомні аберації. Самі по собі ці фактори рідко спричиняють ушкодження, проте якщо вони діють в комплексі, то ризик розвитку патології значно підвищується (наприклад, коли генетично схильний плід піддається впливу відповідного фактору (наприклад, інфекції) навколишнього середовища на певному етапі органогенезу, який призводить до розвитку певних патологічних процесів.

Є декілька причин, чому віруси можна вважати ймовірними збудниками в генезі вроджених вад серця.

По-перше, існує твердо доведений факт, що вірус краснухи в першому триместрі призводить до численних аномалій (в тому числі і серцевих).

По-друге, віруси є всюдисущими і приблизно 5% вагітностей ускладнені прийнятні однією вірусною інфекцією, не враховуючи ГРВІ.

По-третє, більшість вірусних захворювань мають субклінічний перебіг або викликають мінімальні ознаки захворювання. Таким чином, нерозпізнані безсимптомні вірусні довготривалі інфекції матері можуть викликати значні порушення у розвитку плода.

По-четверте, відомо, що віруси легко проникають та розмножуються в незрілих клітинах, що швидко діляться з подальшим їхнім руйнуванням або зміною клітинної функції. Більш руйнівні віруси (наприклад, кору) можуть викликати смерть плода, що закінчується спонтанним абортom або

мертвонародженням. Менш небезпечні віруси (такі як краснуха чи цитомегаловірус) не викликають загибель плода, проте присутні вроджені вади [50].

РОЗДІЛ 2

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1 Матеріали та методи дослідження

Матеріали та методи дослідження. При проведенні даного дослідження було обстежено 36 вагітних жінок. Серед них 20 було здоровими та з фізіологічним перебігом вагітності (контрольна група), решта 16 з ознаками внутрішньоутробного інфікування плода (основна група). Всі пацієнтки були проінформовані про дане дослідження та дали згоду на проведення діагностичних та лікувальних заходів. Для проведення статистичної обробки даних використовувались стандартні методи описової та варіаційної статистики. Статистична обробка отриманих даних проводилася за допомогою використання програм Microsoft Office Excel та Statistica 10.0. Як достовірний критерій відмінностей розглядали $p < 0,05$.

Методи, які використовувалися :

- серологічні дослідження (реакція аглютинації, зв'язування комплементу, непрямой гемаглютинації)
- імунологічні визначення імуноглобулінів М, G (імуноферментним методом)
- цитоскопічні методи
- культуральні методи
- ПЛР, ДНК-гібридизація (визначення ДНК чи РНК збудника)
- УЗД

Найчастіше для визначення специфічних антитіл у крові застосовувався метод імуноферментного аналізу, який заснований на реакції «антиген-антитіло», який дозволяє виявити речовини білкової природи (в тому числі ферменти, віруси, фрагменти бактерій і інші компоненти біологічних рідин) шляхом зв'язування їх з специфічними антитілами. Імунні комплекси, що утворилися виявляються за зміною інтенсивності забарвлення. Визначення антитіл в імуноферментному аналізі (ІФА) є особливо актуальним при хронічних

урогенітальних інфекціях (уреа-, мікоплазмозі) а також при висхідній інфекції. ІФА – малоінвазивний метод дослідження, який дозволяє проводити комплексну діагностику уrogenітальних захворювань. Є у даного методу низка переваг: доволі висока чутливість та специфічність, змога використовувати універсальні тест-системи, висока стабільність реагентів, змога проведення стандартизації аналізу та обліку результатів автоматично. Також, перевагою є можливість визначення антитіл саме певних необхідних класів (G, M) та встановлення їхньої концентрації у крові пацієнтки.

Полімеразно-ланцюгова реакція та ДНК-гібридація є гарними методами для дослідження генома збудника в будь-якому біологічному матеріалі. Даний метод має стовідсоткову чутливість та високу специфічність (75-80%) та дуже швидкий. Проте, слід відзначити, що цей метод інформативний не при всіх інфекціях. Наприклад, для діагностики вродженого токсоплазмозу, через короткий період паразитемії та відсутність збудника на слизових органах ПЛР не використовується. Також, метод ПЛР дає можливість виявити не тільки цілі живі мікроорганізми, але і їхні частинки.

Бактеріологічне дослідження. Мікробіологічний аналіз цервікального мазка - це діагностична процедура, яка використовується для визначення наявності бактерій, грибків або інших мікроорганізмів у мазку з шийки матки жінки. Даний метод також дає можливість оцінки кількості збудників, які містяться в досліджуваному матеріалі. Посів досліджуваного матеріалу зазвичай проводять на щільні й у рідкі поживні середовища, бажано використовувати два зразка середовищ для кожного клінічного матеріалу. Для досліджень відбирають матеріали з піхви, цервікального каналу шийки матки, уретри, а також сечу, сперму, секційний матеріал, навколоплідні води, плаценту, слиз із носоглотки. Одночасно проводиться посів на середовища з розведенням антибіотиків для визначення чутливості до них. Цей метод має суттєве значення при визначенні розвитку запальних процесів жіночих статевих, тому що не просто дозволяє встановити етіологічний чинник, але і шляхи боротьби з ним (антибіотикограма). Антибіотикограма дає можливість вибрати найдієвіші антибіотики для боротьби

з патогенними мікроорганізмами. Обов'язково дотримуються правила асептики та антисептики.

Правила підготовки: напередодні протягом трьох днів не застосовувати місцеві препарати, протягом 3 годин утримуватись від сечовипускання, утримуватись від незахищеного статевого акту протягом трьох днів до проведення забору матеріалу, обстежуватись до початку антибактеріальної терапії, або після її закінчення не менше ніж через 14 днів. Зібраний матеріал може зберігатись при кімнатній температурі - до 28 днів, при низькій (2-8 °C) - до трьох місяців, та при температурі -20 °C - тривалий час. Хід процедури Встановлення доступу до цервікального каналу забезпечується за допомогою стерильного гінекологічного дзеркала. При наявності слизу та виділень в піхві, їх забирають з шийки матки марлевим тампоном. Наступним кроком є введення робочої частини зонда в цервікальний канал та проводять 2-3 обертальні рухи за ходом годинникової стрілки. Після цього, його виймають та не торкаючись стінок пробірки поміщають частину зонда з зібраним матеріалом в пробірку з транспортним середовищем. Досягнувши дна, додатково проводять згинання тонкої частини зонда, занурюючи його широку частину до певної позначки, по якій обламують його неробочу частину, залишаючи при цьому зонд в пробірці. Даний матеріал забирається в оптимальній кількості (можлива наявність невеликої кількості домішок, таких як слиз та кров) Пробірка міцно закривається кришкою без зазору її внутрішньої частини. Проводиться маркірування, упакування та оформлення пробірки і доставка до лабораторії.

Загальноприйнятим методом лабораторної діагностики мікоплазмозу є пряма мікроскопія мазків, забарвлених за Романовським-Гімзою, яка дає змогу виявляти морфологічні структури мікоплазм, а також чисельність епітеліальних клітин і лейкоцитів. Разом із тим світлова мікроскопія не завжди дає можливість виявити мікоплазми через їхні дрібні розміри.

І лабораторними критеріями інфекції є наступні зміни:

- вірус-, паразитемія
- антигенемія

- ДНК- (РНК-)емія
- IgG у раніше серонегативних пацієнток (сероконверсія)
- Виявлення специфічних IgM/низькоавідних IgG
- Зростання титрів специфічних IgG в 4 рази в парних сироватках.

Дослідження було погоджено Комісією з біоетики Буковинського державного медичного університету.

2.2 Результати дослідження та їх обговорення.

Внутрішньоутробне інфікування плода у вагітних, які належали до основної групи виявлялося після проведення ультразвукового дослідження, при якому були виявлені специфічні ознаки інфікування плода, клінічно виявленого багатоводдя (присутній симптом флюктуації), на основі результатів бактеріоскопічного, бактеріологічного дослідження виділень з піхви та цервікального каналу .

Термін вагітності, на якому було діагностовано внутрішньоутробне інфікування плода становив: 20-21 т.в. – 1 випадок; 21-22 т.в.- 1 випадок; 24-25 т.в. – 2 випадки; 26-27 т.в. – 2 випадки; 28-29 т.в. – 3 випадки; 29-30 т.в. – 1 випадок; 30-31 – 1 випадок; 31-32 – 1 випадок; 33-34- 1 випадок; 35-36 – 1 випадок; 36-37 т.в.- 1 випадок . Отже, ВІП ,як ми бачимо, виникає без чіткої залежності від терміну у другій половині вагітності.

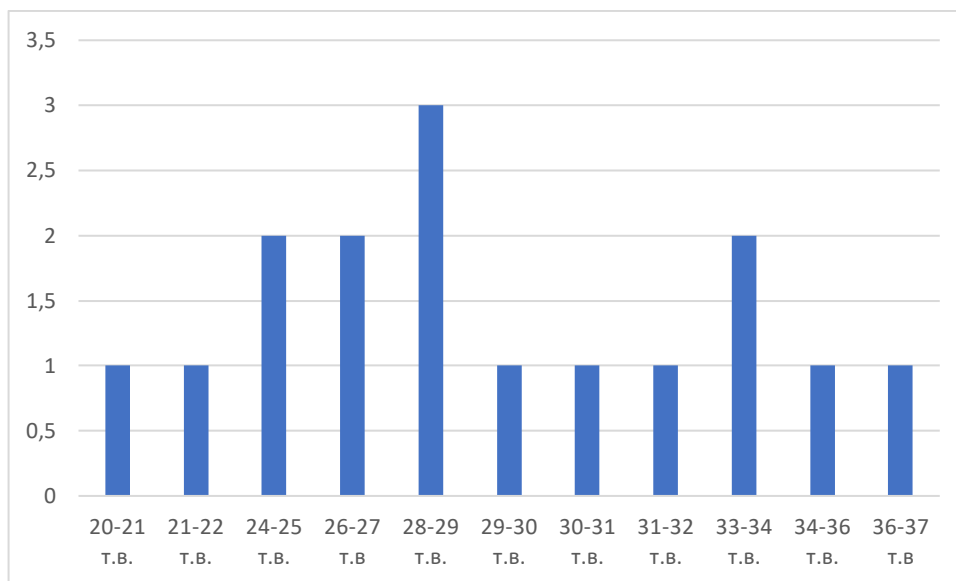


Рис. 2.1 Терміни, на яких було діагностовано ВІП

Найчастішими УЗД – ознаками інфікування плоду були: зміни структури плаценти, аномальна кількість навколоплідних вод, розширення чашечко-мискової системи нирок плода, гіперехогенність кишечника. (Таблиця 2.1.)

Таблиця 2.1

Кількісне співвідношення патологій

Патологія	Кількість випадків
Зміни структури плаценти	5
Аномальна кількість навколоплідних вод	2
Патологія зі сторони плода	2

Встановлено збільшення об'єму навколоплідних вод у двох випадках (у терміні 35-36 тижнів та 36-37 тижнів) , при чому в одному з них не було ознак інфікування плоду. Ця особливість пояснюється тим, що при клінічному багатоводді більш своєчасно проводиться діагностика та призначення відповідного лікування (антибактеріальна терапія) , що запобігає розвитку ушкодження плода.

Плацентарні зміни (потовщення, набряк плаценти, розширення міжворсинчастого простору) було відмічено у 5 випадках (31,25%), 2 з яких поєднані з такими змінами зі сторони плода, як ураження сечовидільної системи (двобічна пієлоектазія лоханки лівої та правої нирок 7x6) (термін 21-22 тижні) та розширені петлі кишківника в поєднанні зі змінами з боку серцево-судинної системи (включення у ЛШ) та маловоддям (24-25 тижнів) (Рис.2.2 та Рис.2.3).

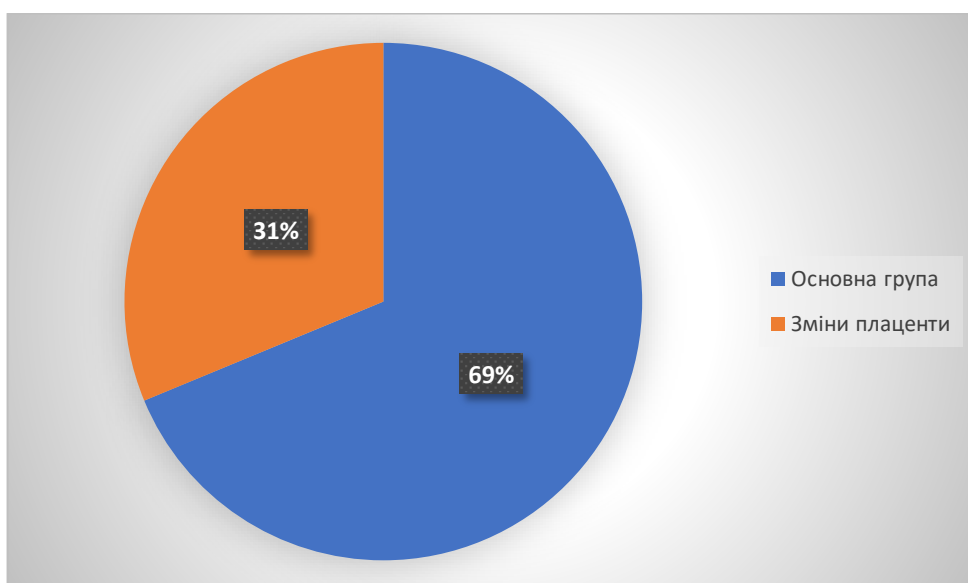


Рис.2.2. Частка ушкоджень плаценти серед вагітних основної групи

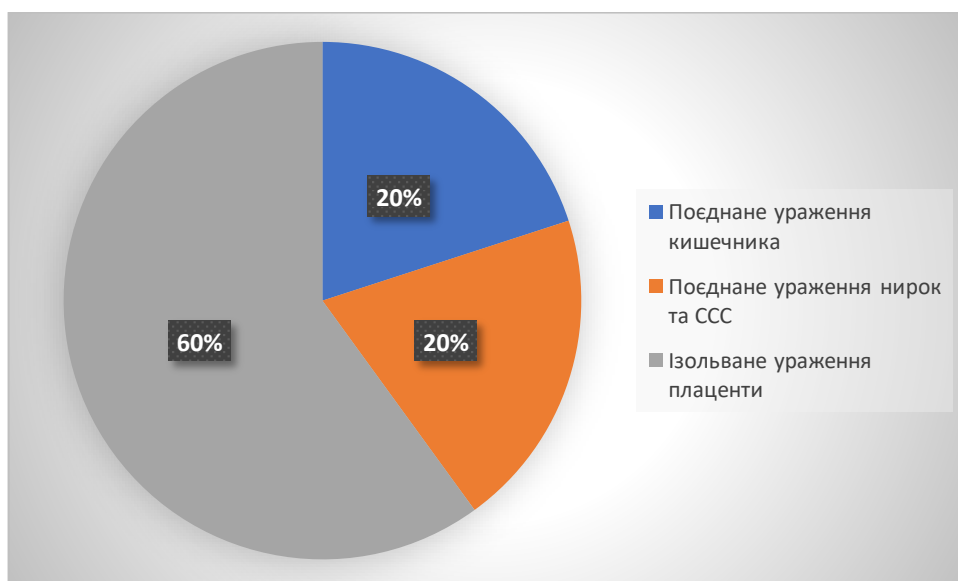


Рис 2.3. Структура поєднаних патологій серед всіх ушкоджень плаценти

Також у трьох випадках спостерігалися ще такі зміни: у одному - тільки набряк та потовщення плаценти; у другому - плацентарні зміни проявлялися наявністю кальцинатів, зміною структури плаценти (неоднорідність), неоднорідним параворсинковим простором, маловоддям та змінами зі сторони центральної нервової системи (в ділянці бокових шлуночків мозку візуалізується кіста хоріоїдального сплетення до 6,9 мм); у третьому - наявність кальцинатів, зміни структури плаценти та гідронефроз.

Таким чином, у 6 випадках ВПІ супроводжувалося враженням провізорних органів – амніону зі зміною кількості навколоплідних вод (у 2 випадках - збільшена їх кількість, в одному - зменшена) та структури плаценти, при чому у 3 випадках не було будь-яких ознак інфікування плода. Даний факт не виключає, що в майбутньому не відбудеться враження плода без проведення адекватної антибактеріальної терапії.

У двох випадках спостерігалось тільки враження плода без враження провізорних органів: один випадок - це враження серцево-судинної системи (доброякісне гіперехогенне включення у лівому шлуночку діаметром до 1,9 мм на 24-25 тижні вагітності); інший випадок – поєднане враження шлунково-кишкового тракту та центральної нервової системи (кишечник з такими змінами: петлі товстого та тонкого кишечника підвищеної ехогенності; ЦНС - в лівій та правій півкулях в хоріоїдальних сплетеннях наявні кістозні утворення: зліва 5 мм; справа 4 мм та 6 мм на 20-21 тижні). Отже, безпосереднє інфікування плода без враження провізорних органів спостерігаються лише у терміні 20-25 тижнів вагітності.

При проведенні аналізу враження плода встановлено наступне (Рис.2.4.): найчастіше спостерігається враження шлунково-кишкового тракту – у 3 випадках петлі тонкого та товстого кишечника підвищеної ехогенності у терміні 20-21 т.в., 24-25 т.в. та 35-36 тижнів. Отже, враження кишечника відбувається без чіткої залежності від терміну вагітності, на якому відбулося інфікування та

часто в поєднанні з пошкодженням інших органів – центральної нервової системи, серцево-судинної системи та плаценти.

Ознаки інфікування центральної нервової системи були у двох випадках: на 20-21 тижні вагітності поєднано з враженням шлунково-кишкового тракту та на 33-34 тижні- зі змінами плаценти. Ушкодження центральної нервової системи проявлялося утворенням у бокових шлуночках в ділянці хоріоїдального сплетення кист у двох випадках(на 20-21 т.в. поєднано з враженням ШКТ та на 33-34 т.в. з розвитком ушкодження плаценти).

Зміни серцево-судинної системи – це доброякісне гіперехогенне включення у лівому шлуночку: на 24-25 тижні вагітності у двох випадках. В одному з цих випадків вада ЛШ поєднується з враженням шлунково-кишкового тракту(розширені петлі кишечника) та плаценти(зміна ехоструктури з розширеним параворсинчастим простором) та зміною кількості навколоплідних вод (маловоддя). Тому, можна вважати, що враження серцево-судинної системи відбувається саме на даному терміні (приблизно 22-25 тижні вагітності).

Враження сечовидільної системи : двобічна пієлоектазія (лоханки лівої та правої нирок 7x6) на 21-22 тижні вагітності, та правосторонній гідронефроз 1 ст. на 33-34 тижні вагітності (Таблиця 2.2). У обох випадках наявні плацентарні зміни (такі як гіперплазія плаценти). Отже, зміни зі сторони сечовидільної системи корелюють зі змінами зі сторони плаценти.

Таблиця 2.2

Структура патології сечовидільної системи

Враження сечовидільної системи	Термін вагітності	Кількість
Двобічна пієлоектазія	21-22 т.в.	1 випадок
Правобічний гідронефроз	33-34 т.в.	1 випадок

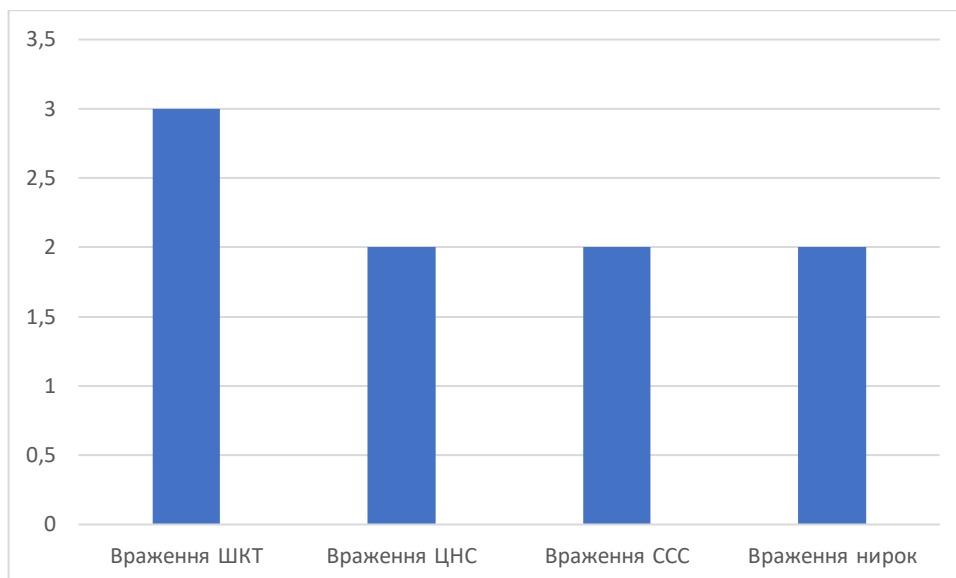


Рис.2.4. Структура вражень систем плода

Висновки.

1. Внутрішньоутробне інфікування плода виникає без чіткої залежності від терміну другої половини вагітності.

2. Враження провізорних органів – амніону (зі зміною кількості навколоплідних вод) та структури плаценти відбувається при ВПІ у 56,25% випадків. У 25 % (двоє випадків тільки з багатоводдям та ще двоє зі змінами в плаценті) не відбувалося враження безпосередньо плода, що пояснюється вчасним лікуванням (своєчасною раціональною антибіотикотерапією). Проникність провізорних органів для мікроорганізмів у терміні 20-25 тижнів є вищою, про що свідчить у 12,5% враження плоду (серцево-судинної системи та шлунково-кишкового тракту) без ознак ушкодження провізорних органів.

3. Плацентарні зміни (її потовщення, набряк, розширення параворсинчастого простору) діагностовано у 37,5% незалежно від терміну вагітності, що може свідчити про те, що чутливість плаценти до різних збудників однакова на будь-якому терміні вагітності. Здебільшого (18,75%) інфікування плаценти поєднується з інфекційним ураженням органів плоду і також поєднується з маловоддям у (6,25%).

4. Найчастіше з усіх систем та органів плоду інфекційному впливові піддається шлунково-кишковий тракт – 18,75%, незалежно від терміну вагітності, при чому досить часто у поєднанні з враженням центральної нервової та сечовидільної системи. Рідше йде враження центральної нервової системи (6,25%) та сечовидільного тракту (12,5%) також без залежності від терміну вагітності, однак також у поєднанні з ушкодженням шлунково-кишкового тракту на 20-21 тижні та плаценти на 21-22 тижні вагітності.

5. На 22-25 тижнях вагітності доволі часто розвивається враження серцево-судинної системи 12,5%, що свідчить про те, що дана система більш чутлива до інфекції на початку другої половини вагітності. Дана патологія поєднується з враженням шлунково-кишкового тракту та плаценти.

2.3 Умовно патогенні та патогенні збудники як імовірна причина інфікування у вагітних основної групи та групи порівняння

Після проведення бактеріоскопічного та бактеріологічного дослідження виділень з піхви та цевікального каналу було встановлено наявність таких збудників: *Ureaplasma urealiticum*, *Ureaplasma parvum*, *Ureaplasma species*, *Mycoplasma hominis*, *Chlamydia trachomatis*, *Chlamydia pneumoniae*, *E. Coli*, *St. Epidermidis*, *Gardnerella vaginalis*, *Enterococcus faecalis*, *Herpes simplex*, *HCV*, *VZV*, *Trichomonas vaginalis*.

У вагітних, яких віднесено до основної групи виявлялися *Ureaplasma urealiticum* у 31,25% (5 випадків, у 1 з них - лікована), *Ureaplasma parvum* у 12,5% (2 випадки), *Ureaplasma species* у 6,25% (1 випадок), тобто збудники роду *Ureaplasma* виявлялися досить часто (загалом у 50%). У вагітних групи порівняння мікроорганізми роду *Ureaplasma* також виявлялися: *Ureaplasma urealiticum* у 12,5% (один випадок), *Ureaplasma parvum* теж у 12,5% (один випадок). Тобто, в загальному – 25%. Також було знайдено *Mycoplasma hominis* в асоціації з *Ureaplasma urealiticum* у 12,5 % (один випадок).

Збудники роду *Chlamydia* було виявлено приблизно в однакових кількостях в обох групах: в основній групі *Chlamydia pneumoniae* у 12,5% (тобто, два випадки)

та *Chlamidia trachomatis* в одному випадку (6,25%), в той час як в групі порівняння - *Chlamidia trachomatis* у 12,5% (один випадок).

Також, в однаковій кількості була представлена *Gardnerella vaginalis*: 6,25% у основній групі в асоціації з *Enterococcus feacalis* (один випадок) та 1 випадок (6,25%) - лікована , 12,5%- у групі порівняння (теж один випадок).

Enterococcus feacalis виявлено у одному випадках (6,25%) – основна група; один випадок(12,5%) – група порівняння.

Представники умовно патогенної мікрофлори, такі, як *E. Coli* (12,5 %), *St. Epidermidis* та дріжджеподібні грибки роду *Candida* (12,5 %) виявлено тільки у групі порівняння.

Патогени- *Trichomonas vaginalis* також виявлено приблизно в однаковій кількості: у основній групі 6,25%(один випадок), у групі порівняння 12,5 % (один випадок).

Особливістю інфікування вагітних основної групи є наявність у них вірусної інфекції у 12,5 %, (два випадки) – *HBV* у 6,25%, *VZV* 6,25 %, у групі порівняння – 12,5 % *HCV*.

Нижче представлено узагальнену структуру збудників, що виявлялися у вагітних основної групи (Рис.2.5)

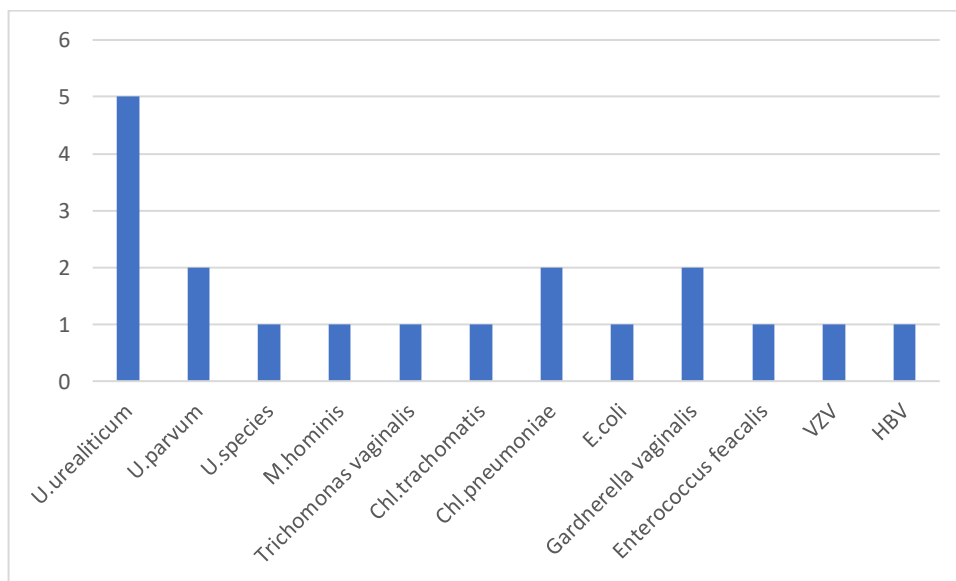


Рис.2.5. Структура етіологічних чинників

Висновки.

1. Отже, збудники виду *Ureaplasma*, ймовірно, є одним із видів мікроорганізмів, які досить часто призводять до внутрішньоутробного інфікування плода. Вони домінують у основній групі та групі порівняння над іншими умовно патогенними мікроорганізмами та виявляються у 50% вагітних основної групи та у 25% порівняння.
2. Специфічною особливістю внутрішньоутробної інфекції у вагітних основної групи є наявність вірусного враження у 12,5% (*Herpes simplex*, *VZV*), що потребує проведення специфічного лікування.
3. Майже в однаковій кількості, як у основній так і у групі порівняння, виявлялися *Trichomonas vaginalis*, *Gardnerella vaginalis* та внутрішньоклітинні мікроорганізми роду *Chlamidia*.
4. Такі представники умовно патогенної мікрофлори, як *E.coli* (12,5%), *St.Epidermidis* та дріжджеподібні грибки роду *Candida* (12,5%) було виявлено тільки в групі порівняння.
5. Саме застосування раціональної антибіотикотерапії в групі порівняння у терміні вагітності 20-25 тижнів, при наявності таких ознак запального процесу в жіночих статевих органах, як ерозія шийки матки, кольпіт, наявність патологічних вагінальних виділень, низьке розташування плаценти є ефективним методом профілактики внутрішньоутробного інфікування плода.

2.4 Умовно патогенні, патогенні бактерії та зміни, які вони викликають в провізорних органах та організмі плода.

Вагітні основної групи, які мали підвищену ехогенність та збільшену кількість навколоплідних вод (18,25%) – бактеріологічно підтверджено один випадок інфікування *Ureaplasma urealiticum* на 28-29 т.в., 1 випадок – *Ureaplasma parvum* на 26-27 т.в., та 1 випадок *Chlamidia trachomatis* (та лікована *Ureaplasma urealiticum* в анамнезі) на 36-37 т.в.

Такі плацентарні зміни, як її потовщення, набряк, розширення міжворсинчастого простору спостерігалися за наявності *Ureaplasma urealiticum* на 28-29 т.в., *Gardnerella vaginalis* та *Enterococcus Faecalis* на 30-31 т.в., вірусу вітряної віспи ,яка перенесена на 26 тижні , та *Trichomonas vaginalis* на 24-25 т.в.

Враження шлунково-кишкового тракту було відмічено при активній інфекції *Chlamidia trachomatis* та лікованій в анамнезі *Ureaplasma urealiticum* (поєднано з багатоводдям); інший випадок на 20-21 т.в. – *Ureaplasma parvum*(поєднано з враженням ЦНС - кісти в ділянці хоріоїдальних спетень), наступний випадок – на 24-25 т.в. *Trichomonas vaginalis* (поєднано з ушкодженням серцево-судинної системи та з маловоддям).

Зміни в центральній нервовій системі, спричинені інфікуванням розвивалися за наявності таких збудників ,як *Ureaplasma parvum* та вірусу гепатиту В на 20-21 тижні вагітності, поєднано з враженням кишечника .

Патологічні зміни серцево-судинної системи (патологічне включення у лівому шлуночку) ,ймовірно, спричинені *Ureaplasma urealiticum* на 24-25 т.в. та *Trichomonas vaginalis* також на 24-25 т.в. (також, поєднано з враженням кишечника та маловоддям).

Ушкодження сечовидільної системи (двобічна пієлоектазія лоханки лівої та правої нирок 7х6) у 21-22 т.в. було викликано *Ureaplasma species* та гідронефроз справа 1 ступеня у 33-34 т.в. – *Ureaplasma urealiticum*, у обох випадках з враженням плаценти.

Нижче подана таблиця для узагальнення вище наведеного (Таблиця 2.3.)

Таблиця 2.3.

Збудники та зміни з боку систем органів, які вони викликають

Зміни зі сторони основних систем	Збудники
Зміни навколоплідних вод (підвищена ехогенність та збільшена кількість навколоплідних вод)	<i>Ureaplasma urealiticum</i> , <i>Ureaplasma parvum</i> , <i>Chlamidia trachomatis</i>
Зміни ШКТ	<i>Chlamidia trachomatis</i> , <i>Ureaplasma parvum</i> , <i>Trichomonas vaginalis</i>
Зміни ЦНС	<i>Ureaplasma parvum</i> та вірус гепатиту В
Зміни ССС	<i>Ureaplasma urealiticum</i> , <i>Trichomonas vaginalis</i>
Зміни сечовидільної системи	<i>Ureaplasma species</i> , <i>Ureaplasma urealiticum</i>

Висновки.

1. В результаті нашого дослідження, було встановлено, що збудниками, які призводять до багатоводдя є *Ureaplasma urealiticum* на 28-29 т.в., 1 випадок – *Ureaplasma parvum* на 26-27 т.в., та 1 випадок *Chlamidia trachomatis* (та лікована *Ureaplasma urealiticum* в анамнезі) на 35-36 т.в.

2. Структурні зміни плаценти (потовщення, набряк, розширення міжворсинчастого простору) розвиваються за наявності *Ureaplasma urealiticum* на 28-29 т.в., *Gardnerella vaginalis* та *Enterococcus Faecalis* на 30-31 т.в., вірусу вітряної віспи, яка перенесена на 26 тижні, та *Trichomonas vaginalis* на 24-25 т.в.

3. Збудники виду *Ureaplasma* можуть призводити до враження шлунково-кишкового тракту (розширення петель кишківника на 35-36 т.в.-лікована *U.urealiticum* в анамнезі; розширення петель кишківника на 20-21 т.в. - *U.parvum*), центральної нервової системи (зміни в

хоріоїдальних сплетеннях на 20-21 т.в. – *U.parvum*. , серцево-судинної системи (патологічне включення в лівому шлуночку на 24-25 т.в. – *U.urealiticum*) та сечовидільної – (гідронефроз 1 ст. справа на 33-34 т.в. – *U.urealiticum*. Тому, надзвичайно важливим моментом є обстеження вагітних у терміні 18-20 тиждень для виявлення збудників виду *Ureaplasma*.

4.*Chlamidia trachomatis* в нашому дослідженні призводила до враження шлунково-кишкового тракту (а саме, розширення петель кишечника на 35-36 т.в.). Відповідно, також потребує своєчасної діагностики та лікування.

5.*Trichomonas vaginalis*, ймовірно, спричиняє патологічні зміни серцево-судинної системи (патологічне включення у лівому шлуночку поєднано з враженням кишечника та маловоддям).

6.Вірус гепатиту В , можливо, має вплив на зміни зі сторони шлунково-кишкового тракту.

2.5 Зміни ендокринної функції плаценти - як можливі маркери внутрішньоутробного інфікування плода.

Вагітних було поділено на три групи. Ендокринну функцію плаценти визначали аналізуючи результати рівня вільного естріолу при першому та другому біохімічному скринінгу чи визначаючи рівні гормонів плаценти за певними показами у різні терміни вагітності.

Вагітні контрольної групи – патологічні зміни чи будь-які відхилення від середнього показника рівня естріолу та плацентарного лактогену не встановлено.

Проводячи аналіз результатів рівня плацентарного естрогену у вагітних основної та групи порівняння жодних змін не виявлено. Рівень вільного естріолу не відрізнявся від нижньої нормальної межі у обох групах, однак порівнюючи із середніми значеннями встановлено певні зміни.

У 36,4% вагітних основної групи (в тих, які мали ознаки ВУІ) відзначено зниження вільного естріолу порівняно із середніми значеннями. У 18,2 % відзначено підвищення вільного естріолу вище допустимої межі. Отже, зміни рівня вільного естріолу є більше ніж у половини (54,6%) вагітних із наявністю збудників, що спричиняють внутрішньоутробне інфікування плода.

У групі порівняння зниження вільного естріолу у порівнянні із середніми значенням спостерігалось у 50%. Підвищення рівня даного гормону вище допустимої норми не визначалося. Отже, наявність умовно патогенної та патогенної мікрофлори призводить до кількісних змін вільного естріолу у половині випадків, навіть без ознак внутрішньоутробного інфікування (Рис.2.6).



Рис. 2.6. Порівняння змін рівня вільного естріолу

Висновки.

1.Порушення секреції вільного естріолу за наявності умовно патогенної та патогенної мікрофлори без ознак ВУІ встановлено у 50%, а умовно патогенних та патогенних збудників, які спричиняли ВУІ – у 54,6%.

2.На утворення плацентарного лактогену не відмічено впливу умовно патогенних та патогенних мікроорганізмів.

2.6 Рекомендований план обстеження вагітних з метою попередження ВУІ

Проводячи дослідження та аналізуючи його результати, було встановлено певні особливості, згідно з якими розроблено план обстеження вагітних для попередження внутрішньоутробного інфікування плода.

Якщо, наявні або в анамнезі або на момент звернення скарги на патологічні виділення або є ознаки запального процесу у жіночих статевих органах відразу необхідно проводити бактеріоскопічне та бактеріологічне обстеження вагінальних виділень та виділень із цервікального каналу з одночасним визначенням наявності збудників виду *Ureaplasma*.

У терміні вагітності 20-25 тижнів, за наявності скарг, необхідно виконувати додаткове мікроскопічне, бактеріологічне дослідження виділень з піхви та цервікального каналу обов'язково з одночасним визначенням уреаплазми.

Отже, задля попередження внутрішньоутробного інфікування плода рекомендується наступний план обстеження:

- ретельна допологова підготовка, яка включає виявлення умовно патогенних, патогенних мікроорганізмів і вірусів та їхнє ефективне лікування.
- якщо в анамнезі або на момент терміну вагітності є певні скарги, такі як патологічні виділення чи інші клінічні ознаки запального процесу у жіночих статевих органах доцільне проведення мікроскопічного та бактеріологічного обстеження виділень із піхви та цервікального каналу, серологічне дослідження для виявлення антитіл до TORCH-групи інфекцій декілька разів протягом вагітності.
- якщо присутні ознаки загрози переривання вагітності, безсимптомне вкорочення шийки матки у третьому триместрі вагітності необхідно негайно обстежити вагітну та призначити відповідне антибактеріальне лікування.

При наявності в анамнезі чи на момент вагітності скарг на патологічні виділення або ознак запального процесу у жіночих статевих органах після

проведення мікроскопічного, бактеріологічного обстеження виділень із піхви та цервікального каналу з одночасним визначенням уреоплазми та чутливістю до антибіотиків призначали антибактеріальну терапію (можливим є місцеве застосування, якщо відсутні ознаки ВП), навіть, при відсутності ознак ВП.

Своєчасно проведена антибактеріальна терапія попереджує в подальшому внутрішньоутробне інфікування плода.

ЗАГАЛЬНІ ВИСНОВКИ

Число інфікувань жінок безперервно зростає з кожним роком, що призводить до виникнення великих труднощів при виношуванні вагітності, до тяжких ускладнень протягом вагітності, до народження глибоко недоношених дітей, дітей з вродженими вадами розвитку та патологією внутрішніх органів, з подальшим відставанням у фізичному та психічному розвитку, різноманітними післяпологовими ускладненнями аж до інвалідизації дітей

Таким чином, профілактика інфікування від статевого партнера, ведення здорового способу життя, обізнаність у культурі статевих відносин є основою для виношування та народження здорової дитини.

Сьогоднішнє збільшення знань про вплив інфекції на передчасні пологи підняло багато питань і запропонувало нові стратегії профілактики. Не до кінця відомо як і коли бактерії інфікують матку та плід і чи є ще певні віруси, найпростіші або бактерії, крім уже описаних, що спричиняють подібні ураження. Маючи більше інформації про хронічні маткові інфекції під час вагітності та механізми, за допомогою яких мати та плід реагують на бактеріальну інфекцію можна краще розуміти ці інфекції. Глибше розуміння зв'язку між внутрішньоутробною інфекцією та спонтанними передчасними пологами дозволить проводити клінічні дослідження методів лікування для зменшення даної патології і пов'язаної з нею тривалою захворюваністю та смертністю.

Внутрішньоутробні інфекції мають складний патогенез, оцінюючи який необхідно враховувати такі ключові моменти: який механізм інфікування мав місце (висхідний, низхідний, гематогенний, контактний); стадії розвитку (материнська, послідова, плідна); гравідарні періоди (ембріональний, фетальний, перинатальний) та клітинно-гуморальні реакції (циркуляторно-дистрофічні, дизонтогенетичні, запальні, імунні та регенераторні). Різні поєднання цих факторів ведуть до значної варіабельності морфологічних проявів та клінічної симптоматики, характерних для різних варіантів внутрішньоутробних інфекцій.

Тому пренатальна діагностика та оцінка тяжкості вродженої інфекції є складною справою та залежить, зокрема, від терміну вагітності, на якому

відбулося інфікування та основного інфекційного збудника. Першочерговим є серологічне підтвердження основної інфекції матері шляхом тестування на патоген-специфічні антитіла IgM та IgG. Ультразвукове дослідження може визначити весь спектр широкої патології плода, проте має певні обмеження щодо точного прогресування післяпологового періоду для дитини.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. В.О. Залізняк. Профілактика та лікування інфекцій під час вагітності. Запоріжжя. 2015: 6-8
2. В.Ф. Мислицький, С.С. Ткачук, О.В. Ткачук, І.П. Бурденюк, М.Д. Перепелюк . Патогенетичні основи перинатальних інфекцій. Чернівці. БДМУ. 2018: 1-3 с.
3. В.І. Грищенко, М.О. Щербина (за редакцією). Акушерство і гінекологія: у двох книгах. – К.: Медицина, 2020. - Книга друга: Акушерство: підручник– 424 с.
4. Ред. А. Гриноу, Дж. Осборна, Ш. Сазерленд: Вроджені, перинатальні і неонатальні інфекції/ Пер. с англ. М.: Медицина, 2016. 288 с.
5. E Petit, A Bergel, B Dedet, D Subtil. The role of infection in preterm birth. 2012: 14-25
6. Внутрішньоутробні інфекції. Епідеміологія, клініка, діагностика та сучасні принципи терапії у вагітних жінок та дітей. Донецьк: Заславський О. Ю. 2012
7. Клінічний протокол з акушерської допомоги «Перинатальні інфекції» 2006
8. Щербина, М.О., Вигівська, Л.А. & Капустник, Н.В. (2016). Внутрішньоутробні інфекції — причина патологічних станів перинатального періоду. Перинатология и педиатрия, 2 , 65-69.
9. Cristiane Miranda FranGa, DDS, PhD'; Leda R. F. Mugayar, DDS, MD. Intrauterine infections: A literature review. 20014.
10. Robert L. Goldenberg, M.D., John C. Hauth, M.D., and William W. Andrews, Ph.D., M.D. Intrauterine Infection and Preterm Delivery. 2020.
11. В.О.Залізняк. Профілактика та лікування інфекцій під час вагітності.с.8; 2015
12. Поняття про антенатальну патологію. Гамето-, бласто-, ембріо- і фетопатії. Тератогенні фактори. Критичні періоди в антенатальному онтогенезі. Хвороби і шкідливі звички матері як причинні фактори або фактори ризику

- виникнення і розвитку патології плода. Модуль № 1. Загальна патофізіологія. Змістовний модуль : Загальна нозологія : метод. рекомендації з самостійної підготовки для студентів 3 курсу медичного ф-ту спеціальності «Педіатрія» / Ю. М. Колесник [та ін.] ; за ред. проф. Ю. М. Колесника. – Запоріжжя, 2017 – 81 с.
- 13.Пренатальна патологія. Перинатальна патологія. Дитячі інфекції. Патоморфологія сепсису. 2020
- 14.Т.Г. Романенко, М.В. Хіменко, І.П. Мельничук. Внутрішньоутробна інфекція – ведення вагітності. М. Київ. 2014.
- 15.Н.В. Щурук. Стан мікробіоти піхви у жінок з обтяженим репродуктивним анамнезом. Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького.
- 16.А.С. Ліхачов, І.І. Редько, А.М. Зосимов. Проблемні питання ранньої діагностики внутрішньоутробних інфекцій у новонароджених. Чернівці. БДМУ. 2013
- 17.НК Сіліна, ВВ Бережної, ТМ Сіліна, ГМ Коваль, ЮМ Нестерова. Мікробіологічні аспекти дисбіозу при безплідності і невиношуванні вагітності та їхня корекція. 2017
- 18.Anubhuti Rana, K. Aparna Sharma .Diagnosis of Infections in Fetus: Ultrasound and Invasive Techniques. 2020
- 19.Васильєва, Н., Жилияєв, М., Гвоздецький, А., & Орел, М. (2015). Внутрішньоутробні інфекції: паралелі пренатального УЗД і патоморфологічного дослідження. Інфекційні хвороби.
- 20.Тищенко О., Маліка А., Токсоплазмоз та вагітність, м.Харків 2023
- 21.Шевчук І., Токсоплазмоз і вагітність . Буковинський медичний вісник. 2004
- 22.Maimoona Ahmed, Akanksha Sood, Janesh Gupta European Toxoplasmosis in pregnancy Journal of obstetrics & gynecology and reproductive biology 255, 44-50, 2020
- 23.Андрейчин МА, Усачова ОВ, Круть ЮЯ. 2009. Деякі клініко-гормональні паралелі ураження фетоплацентарного комплексу вагітних, інфікованих

- цитомегаловірусами та вірусами герпесу I, II типів. Інфекційні хвороби 2:22–27.
24. Уроджене та раннє постнатальне інфікування плоду й новонародженого цитомегаловірусом: особливості перебігу, проблеми діагностики, лікування та профілактики ;сторінки: 26-35 ;Г.О. Леженко, О.В. Усачова, кафедра госпітальної педіатрії і дитячих інфекційних хвороб Запорізького державного медичного університету; 2011
25. Бойко ВО. Герпесвірусні інфекції у вагітних: проблеми клінічної, лабораторної діагностики та лікування. Клиническая иммунология, аллергология и инфектология 2011,4:42–47.
26. Маркін ЛБ, Шатилович КЛ, Шахова ОВ. 2015. Профілактика неонатального герпесу у вагітних з первинною та рецидивною формами генітальної герпетичної інфекції. Здоров'я жінки 4:164–168.
27. Human herpes simplex virus infections: Epidemiology, pathogenesis, symptomatology, diagnosis, and management / Fatahaden, Mahnaz, A. Robert // Journal of the American Academy of Dermatology. – 2007. – № 57 (5). – P. 737.
28. Л.М. Вовк, Вагітність та хронічні вірусні гепатити: вплив на організм матері та дитини Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, м. Київ, 2009
29. Norah A Terrault, Miriam T Levy, Ka Wang Cheung, Gonzague Jourdain. Viral hepatitis and pregnancy . Nature reviews Gastroenterology & hepatology 18 (2), 117-130, 2021
30. Victor N Chilaka, Justin C Konje. Viral Hepatitis in pregnancy. European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology 256, 287-296, 2021
31. Bernice M Hoenderboom, Jan EAM van Bergen, Nicole HTM Dukers-Muijrs, Hannelore M Götz, Christian JPA Hoebe, Henry JC de Vries, Ingrid VF van den Broek, Frank de Vries, Jolande A Land, Marianne AB van der Sande, Servaas A Morré, Birgit HB van Benthem. Pregnancies and time to

- pregnancy in women with and without a previous *Chlamydia trachomatis* infection; *Sexually transmitted diseases* 47 (11), 739-747, 2020
32. Courtney Olson-Chen, Kripa Balaram, David N Hackney. *Chlamydia trachomatis* and Adverse Pregnancy Outcomes: Meta-analysis of Patients With and Without Infection. *Maternal and child health journal* 22, 812-821, 2018
33. Weiming Tang, Jessica Mao, Katherine T Li, Jennifer S Walker, Roger Chou, Rong Fu, Weiying Chen, Toni Darville, Jeffrey Klausner, Joseph D Tucker. Pregnancy and fertility-related adverse outcomes associated with *Chlamydia trachomatis* infection: a global systematic review and meta-analysis. *Sexually transmitted infections* 96 (5), 322-329, 2020
34. Г. М. Бондаренко, Г. І. Мавров, Т. В. Осінська, С. В. Унучко, Т. В. Губенко, Ю. В. Щербакова, Н. В. Соболю .Перинатальна інвазія *Trichomonas vaginalis* як проблема репродуктивної медицини Державна установа “Інститут дерматології та венерології НАМН України”, 61057 Харків
35. Ruei-Ting Li, Hsin-Chung Lin, Chi Hsiang Chung, Hsin-An Lin, Jui-Yang Wang, Lih-Chyang Chen, Kuo-Yang Huang, Chien-An Sun, Wu-Chien Chien & Chien-Chou Chen. *Trichomonas* infection in pregnant women: a nationwide cohort study . *Immunology and Host-Parasite Interactions - Original Paper* ,pages 1973–1981, (2022)
36. Judith Rittenschober-Böhm a Thomas Waldhoer c Stefan M. Schulz b Birgit Stihsen d Birgit Pimpel a Katharina Goeral a Erich Hafner e Gerhard Sliutz f David C. Kasper b Armin Witt d Angelika Berger . First Trimester Vaginal *Ureaplasma* Biovar Colonization and Preterm Birth: Results of a Prospective Multicenter Study. 2017.
37. Ken B. Waites, Brenda Katz, Robert L. Schelonka. *Mycoplasmas and Ureaplasmas as Neonatal Pathogens*. 2015
38. Пилипчук І.С. Патоморфологічні аспекти перебігу вагітності при внутрішньоутробному інфікуванні. 2021.

39. William M. McCormack. Genital mycoplasmal infections: their relation to prematurity and other abnormalities of reproduction. 2018.
40. Kirsten Glaserl, Anna Gradzka-Luczewska, Marta Szymankiewicz-Breborowicz, Natalia Kawczynska-Leda, Birgit Henrich, Ana Maria Waaga-Gasser, Christian P. Speer. Perinatal Ureaplasma exposure is associated with increased risk of late onset sepsis and imbalanced inflammation in preterm infants and may add to lung injury. 2019.
41. Miha Kim, Gilja Kim, Roberto Romero, Soon-Sup Shim, Eui-Chong Kim, and Bo Hyun Yoon. Biovar diversity of Ureaplasma urealyticum in amniotic fluid: distribution, intrauterine inflammatory response and pregnancy outcomes. 2013.
42. G.H. Cassell, K. B. Waites, H. L. Watson, D. T. Crouse and R. Harasawa Clin. Microbiol. Rev. Ureaplasma urealyticum intrauterine infection: role in prematurity and disease in newborns. 1993.
43. D Taylor-Robinson, RF Lamont, Mycoplasmas in pregnancy. 2010.
44. О.О. Корчинська, Н.В. Криванич, К.П. Костур, М.М. Жила, М.М. Мар'ян, А. Шлоссерова, С. Андрашчікова, Л. Рібарова. Роль генітального мікоплазмозу в патології репродуктивних органів жінки.
45. Zdrodowska-Stefanow B. Ureaplasma urealyticum and Mycoplasma hominis infection in women with urogenital diseases / B. Zdrodowska-Stefanow, W. M. Kosowska, I. Ostaszewska-Puchalska // Adv. Med. Scien. - 2006.
46. Taylor-Robinson D. The role of mycoplasma in pregnancy outcome / D. Taylor-Robinson // Best. pract. res. clin. obstet. gynaecol. – 2007. – Vol. 21 (3). – P. 425–438.
47. Л.М. Лайкова. Багатоводдя у жінок внаслідок внутрішньоутробного інфікування. Сумський державний університет, 2016
48. Аліна Вікторівна Семеняк, Оксана Анатоліївна Андрієць, Ігор Романович Ніцович, СВ Коляндрецька, ЛВ Хрикова, АВ Семеняк, ОА Андрієць, ІР Ніцович, СВ Коляндрецкая. Лікування вагітних із полігідрамніоном. Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина, 2020

49.JF Bale Jr et al. *Pediatr Clin North Am.* Congenital infections and the nervous system 2020 Aug.

50.Т.О. Романченко, Т.С. Кравцов. Причини виникнення вад серця у дітей.
2023