

Zakażenie wewnątrzodniowe i poród przedwczesny

Andrzej Torbé

DEFINICJA

Zakażeniem wewnątrzodniowym lub infekcją wewnątrzmaciczną nazywamy zakażenie macicy i jej zawartości podczas ciąży. Kliniczne objawy zakażenia wewnątrzmacicznego u ciężarnych oraz stwierdzone w badaniu histopatologicznym zmiany zapalne w kosmówce i owodni określa się również często jako chorioamnionitis.

W prawidłowo przebiegającej ciąży płyn owodniowy pozostaje jałowy do rozpoczęcia porodu. Dopiero po rozpoczęciu czynności porodowej, w wyniku postępującego poszerzania się kanału szyjki macicy, może dochodzić do przemieszczania się bakterii znajdujących się w drogach rodnych do jamy owodniowej, czemu sprzyja pęknięcie błon płodowych. Wcześniejsza izolacja jakichkolwiek drobnoustrojów z płynu owodniowego stanowi podstawę do rozpoznania zakażenia, nawet mimo braku objawów klinicznych. Wykazano, że u 15% kobiet w przebiegu niepowikłanej ciąży w pobranym w jałowy sposób podczas amniocentezy płynie owodniowym znajdują się drobnoustroje.

W zdecydowanej większości przypadków zakażenie wewnątrzodniowe przebiega subklinicznie – przez długi czas ogranicza się do jamy macicy – nie powodując u ciężarnej żadnych objawów klinicznych. Pierwszym zauważalnym objawem jest na ogół przedwczesna czynność skurczowa macicy.

ETIOPATOGENEZA

Bakterie, zarówno chorobotwórcze, jak i uważane w warunkach fizjologicznej równowagi organizmu za saprofityczne, mogą być przyczyną zakażeń. U większości kobiet zakażenie wewnątrzodniowe wywołuje więcej niż jeden rodzaj bakterii. Oprócz najczęściej

wykrywanych w płynie owodniowym szczepów *Ureaplasma urealyticum* i *Mycoplasma hominis* (30–47%) innymi czynnikami etiologicznymi są:

- bakterie tlenowe
 - *Streptococcus* spp.
 - *Staphylococcus* spp.
 - *Escherichia coli*
- bakterie beztlenowe
 - *Gardnerella vaginalis*
 - *Mobiluncus* spp.
 - *Bacteroides fragilis*
 - *Prevotella bivia*
 - *Fusobacterium nucleatum*
 - *Clostridium barati*.

Do rozwoju zakażenia wewnątrzrodniowego może dochodzić:

- drogą wstępującą z dolnego odcinka dróg rodnych przez kanał szyjki macicy
- drogą krwionośną, czyli przezłożyskową
- drogą zstępującą z jamy brzusznej
- drogą jatrogeną w wyniku działań medycznych.

Droga wstępująca

Droga wstępująca jest najczęstszą drogą rozwoju zakażenia wewnątrzrodniowego.

Błona śluzowa kanału szyjki macicy produkująca śluz o pH 7–7,5 oraz nieuszkodzone błony płodowe tworzą w warunkach fizjologicznych barierę uniemożliwiającą inwazję bakterii do jamy owodni. W przypadku naruszenia równowagi ekosystemu pochwy może dochodzić do penetracji drobnoustrojów w kierunku błon płodowych i ich kolonizacji bakteryjnej. Część drobnoustrojów bakteryjnych samodzielnie produkuje enzymy proteolityczne, które bezpośrednio oddziałują na błony płodowe, powodując ich osłabienie. Inne wytwarzają endotoksyny aktywujące wielojądrowe leukocyty, które uwalniając związane z nimi proteazy, stymulują syntezę kolagenaz powodujących hydrolizę kolagenu w komórkach owodni, co

predysponuje do przedwczesnego pęknięcia błon płodowych. Po pęknięciu błon płodowych flora bakteryjna z dolnego odcinka dróg rodnych zyskuje łatwy dostęp do jamy owodniowej. Przerwanie ciągłości błon płodowych nie jest nieodzownym warunkiem rozwoju infekcji wewnątrzowodniowej drogą wstępującą. Niektóre bakterie mogą przedostawać się do płynu owodniowego nawet przez niezmięnione pozaożyskowe błony płodowe.

Do czynników ryzyka rozwoju zakażenia wewnątrzowodniowego po pęknięciu błon płodowych należy zaliczyć:

- badanie przez pochwę
- długi czas, jaki upłynął od momentu odpłynięcia płynu owodniowego
- inwazyjne monitorowanie wewnątrzmaciczne
- długi czas trwania porodu.

W licznych badaniach klinicznych, zarówno w przypadkach odpływania płynu owodniowego, jak i przy utrzymanej ciągłości błon płodowych, wykazano związek pomiędzy występowaniem infekcji wewnątrzmacicznej i porodu przedwczesnego a często niepowodującą objawów klinicznych bakteryjną waginozą. Stan ten występuje u 5–41% ciężarnych i stanowi złożony, bardzo często niedoceniany i traktowany jako drugorzędny czynnik patologiczny.

Etapy zakażenia drogą wstępującą

W przebiegu zakażenia wewnątrzowodniowego rozwijającego się drogą wstępującą wyróżnia się 4 etapy:

- następuje namnażanie patogennych drobnoustrojów w pochwie i szyjce macicy
- patogeny penetrują do jamy macicy, osiadając w doczesnej i powodując jej zapalenie
- zakażenie rozprzestrzenia się na naczynia krwionośne kosmówki i/lub na owodnię, powodując zakażenie wewnątrzowodniowe
- następuje zakażenie płodu, które może mieć charakter miejscowy (zapalenie ucha, spojówek, pępka) lub uogólniony (bakteriemia, sepsa).

Następstwem wtargnięcia drobnoustrojów do jamy macicy jest reakcja zapalna obejmująca w początkowym okresie wiele zmian miejscowych, a następnie wykazująca tendencję do uogólnienia. Celem tej reakcji jest ograniczenie, a następnie zniszczenie czynnika infekcyjnego, inicjacja procesów naprawczych oraz przywrócenie prawidłowej funkcji narządu objętego procesem zapalnym. Wiele procesów zachodzących w krótkim czasie po zadziałaniu czynnika infekcyjnego nazywamy reakcją ostrej fazy. Reakcja ta, będąca przykładem odporności nieswoistej, polega m.in. na gwałtownej produkcji białek ostrej fazy, takich jak: białko C-reaktywne, fibronektyna, haptoglobina, ceruloplazmina, składnik B i C3 dopełniacza, α_1 -antytrypsyna i α_2 -makroglobulina. Do mediatorów reakcji zapalnej zaliczają się też prozapalne cytokiny, głównie interleukina 1, interleukina 6 i czynnik martwicy nowotworów α (TNF α).

Profilaktyka zakażenia drogą wstępującą

Podstawą profilaktyki rozwoju zakażenia wewnątrzowodniowego na drodze wstępującej jest, oprócz właściwej higieny okolic intymnych, kontrola i utrzymanie prawidłowego stanu bakteriologicznego pochwy.

W celu utrzymania prawidłowej higieny okolic intymnych w ciąży zaleca się:

- mycie okolic narządów płciowych płynem o pH 5,5 zawsze w kierunku od przodu do tyłu, aby nie przenieść bakterii z odbytu do pochwy
- niestosowanie myjek i gąbek, na których szybko rozwijają się drożdżaki
- niestosowanie irygacji pochwy, które wskutek wypłukiwania bakterii zaburzają równowagę ekosystemu pochwy, zwiększając ryzyko infekcji
- w przypadku zwiększonego ryzyka zakażeń, np. korzystania z publicznych basenów, smarowanie okolic intymnych żelem intymnym
- rezygnację z obcisłych ubrań i bielizny (stringów, fig) wykonanej ze sztucznych materiałów na rzecz bawełnianych majtek oraz luźnych strojów

- u ciężarnych ze skłonnością do nawracających zakażeń dróg rodnych przed ciążą i u ciężarnych z powtarzającymi się infekcjami pochwy w aktualnej ciąży należy rozważyć stosowanie doustnych lub dopochwowych preparatów probiotycznych, w skład których wchodzi bakterie kwasu mlekowego.

W celu kontroli stanu bakteriologicznego pochwy, zgodnie z obowiązującym obecnie w Polsce, opisanym w rozporządzeniu ministra zdrowia standardem opieki nad kobietami w przebiegu fizjologicznej ciąży, trzykrotnie w czasie jej trwania należy przeprowadzić badanie czystości pochwy:

- do 10 tygodnia
- pomiędzy 15 a 20 tygodniem
- pomiędzy 33 a 37 tygodniem.

Ani mikroskopowe badanie czystości pochwy, ani posiew wydzieliny pochwowej nie mają wielkiego znaczenia w rozpoznawaniu bakteryjnej waginozy – stanu polegającego na nadmiernym namnażaniu się w pochwie potencjalnie patogennych mikroorganizmów, głównie beztlenowych, czemu najczęściej nie towarzyszą żadne kliniczne wykładniki stanu zapalnego. Wstępną ocenę prawidłowości lub zaburzeń środowiska pochwy umożliwiają w tych przypadkach łatwy do przeprowadzenia pomiar pH wydzieliny pochwowej. W Niemczech kobietom w ciąży dwukrotnie w każdym tygodniu zaleca się samokontrolę pH pochwy papierkiem lakmusowym. W przypadku wartości pH $>4,5$ wskazana jest dalsza diagnostyka i ewentualne leczenie.

Niedostateczna liczba danych naukowych nie pozwala obecnie na sformułowanie powszechnych zaleceń rutynowego wykonywania badań przesiewowych i leczenia wszystkich ciężarnych z rozpoznaną laboratoryjnie, ale bezobjawową bakteryjną waginozą. Leczenie powinno być wdrożone u kobiet, u których stwierdza się objawy chorobowe. Wskazaniem do przeprowadzenia badań przesiewowych i ewentualnego leczenia metronidazolem lub klindamycyną pomimo braku objawów może być również stwierdzenie czynników ryzyka porodu przedwczesnego.

W ciąży pod wpływem działania estrogenów pojawia się rzadka, mlecznobiała i czasami bardzo obfita wydzielina z pochwy, co jest zjawiskiem naturalnym, może jednak budzić niepokój ciężarnej. Przy prawidłowym pH i braku objawów klinicznych leczenie takiego stanu jest błędem mogącym doprowadzić do zaburzenia równowagi ekosystemu pochwy.

Szczególnym czynnikiem ryzyka rozwoju infekcji wewnątrzrodniowej jest przedwczesne pęknięcie błon płodowych przed ukończeniem 34 tygodnia ciąży, kiedy ze względu na niedojrzałość płodu podjęta zostaje decyzja o kontynuowaniu ciąży. W tych przypadkach zalecany schemat profilaktycznej antybiotykoterapii obejmuje podawanie:

- ampicyliny 2 g dożylnie co 6 godzin i erytromycyny 300 mg dożylnie co 6 godzin przez 48 godzin
- następnie amoksycyliny doustnie po 500 mg co 8 godzin i erytromycyny doustnie po 250 mg co 6 godzin przez kolejnych 5 dni.

Alternatywny sposób antybiotykoterapii obejmuje doustne podawanie erytromycyny w dawce po 250 mg co 6 godzin przez 10 dni.

W przypadku uzyskania dodatniego wyniku posiewu wydzieliny z kanału szyjki macicy należy zweryfikować antybiotykoterapię.

Droga krwionośna, przezłożyskowa

W czasie bakteriemii u ciężarnej może dojść do przenikania drobnoustrojów do płodu i worka owodniowego przez łożysko. Zakażenia tego typu przebiegają podostro i stanowią znacznie mniejsze zagrożenie dla płodu. Czynnikiem etiologicznym zakażenia wewnątrzrodniowego w tych przypadkach są najczęściej drobnoustroje z rodzaju *Listeria monocytogenes*, *Escherichia coli* i *Streptococcus* grupy A i B. Tą drogą szerzą się również swoiste zakażenia bakteryjne, wirusowe i pasożytnicze, takie jak kiła, gruźlica, toksoplazmoza, różyczka i cytomegalia.

Droga zstępująca

Wyjątkowo rzadko zakażenie przenosi się do macicy drogą zstępującą, przez jajowody.

Droga jatrogenna

Czasami zakażenie ma charakter jatrogenny i występuje po wykonaniu zabiegów biopsji kosmówki, amniocentezy, kordocentezy lub fetoskopii. W 2–8% przypadków infekcja wewnątrzmaciczna stwierdzana jest po zabiegach założenia szwu okrężnego na szyjkę macicy, a wskaźnik infekcji jest tym wyższy, im większe rozwarcie kanału szyjki macicy przed wykonaniem zabiegu. Szczególnie wysoki, dochodzący do 40%, wskaźnik infekcji stwierdza się, gdy błony płodowe przekraczają granicę ujścia zewnętrznego szyjki macicy, wpuklając się do pochwy. Coraz częściej pojawiają się jednak doniesienia, że wysoki wskaźnik infekcji związany z zakładaniem szwu okrężnego jest raczej wynikiem toczącej się uprzednio mikroinfekcji jamy owodni, a nie samego zabiegu.

OBJAWY ZAKAŻENIA WEWNĄTRZOWODNIOWEGO

Kliniczne objawy zakażenia wewnątrzowodniowego stwierdzane są w 0,5–2% wszystkich ciąż, a w grupach wysokiego ryzyka, szczególnie po pęknięciu błon płodowych, występują nawet w 4–10,5% przypadków. Na duże zróżnicowanie częstości występowania tego typu zakażeń mają wpływ niejednolite kryteria stosowane w rozpoznawaniu tej jednostki chorobowej. Według Gibbisa i wsp. do rozpoznania zakażenia wewnątrzowodniowego upoważnia wzrost temperatury ciała $>38^{\circ}\text{C}$, z którym współlistnieją co najmniej dwa z niżej wymienionych objawów:

- zielony, cuchnący płyn owodniowy
- bolesność uciskowa macicy
- tachykardia u matki $>100/\text{min}$
- tachykardia u płodu $>160/\text{min}$.

Wymienione objawy kliniczne pojawiają się stosunkowo późno, w związku z czym wczesne rozpoznanie zakażenia wewnątrzmacicznego nie jest łatwe. Istniejące wewnątrz macicy zakażenie przez różnie długi okres może mieć charakter subkliniczny i przebiegać bezobjawowo. Może być również przyczyną przedwczesnego pęknięcia błon płodowych i/lub zagrażającego porodu przedwczesnego.

BADANIA DIAGNOSTYCZNE POMOCNE W ROZPOZNANIU ZAKAŻENIA WEWNĄTRZOWODNIOWEGO

Zawsze w przypadku ciąży powikłanej pęknięciem błon płodowych należy podejrzewać toczącą się wewnątrzmacicznie infekcję. Utrzymana ciągłość błon płodowych nie wyklucza jednak obecności zakażenia. Wykazano, że infekcja wewnątrzmaciczna występuje w 16–40% ciąż powikłanych zagrażającym porodem przedwczesnym z zachowaną ciągłością błon płodowych. We wczesnym rozpoznaniu infekcji wewnątrzowodniowej, jeszcze przed pojawieniem się objawów klinicznych, mogą być pomocne wyniki badań laboratoryjnych:

- liczba krwinek białych we krwi >15 G/l
- zwiększenie odsetka pałeczkowatych form granulocytów >10
- stężenie białka C-reaktywnego w surowicy krwi >10 mg/l i narastanie jego wartości w kolejnych oznaczeniach
- wzrost stężenia interleukiny 6 w surowicy krwi.

Wyniki te samodzielnie nie pozwalają jednak na postawienie pewnej diagnozy.

Inne markery oznaczane we krwi ciężarnej, które budzą nadzieję na zastosowanie w praktyce klinicznej, lecz pozostają na razie na etapie badań, to:

- białko wiążące lipopolisacharyd (LBP)
- cząsteczka adhezji międzykomórkowej 1 (ICAM-1)
- metaloproteinaza 8 (MMP-8)
- ferrytyna
- interleukina 8
- alkaliczna fosfataza łożyskowa.

W części ośrodków klinicznych, szczególnie w Stanach Zjednoczonych, w celu wykluczenia lub potwierdzenia infekcji wewnątrzowodniowej w przypadku zagrożenia porodem przedwczesnym i/lub przedwczesnego pęknięcia błon płodowych wykonuje się zabieg amniopunkcji. Wskaźnikami infekcji wewnątrzmacicznej ustalonymi na podstawie badania płynu owodniowego są:

- dodatni wynik posiewu bakteriologicznego