

文章编号:1005-2216(2016)06-0499-03

妊娠期感染性疾病诊治策略

杨慧霞

关键词:妊娠;感染性疾病

Keywords: pregnancy; infectious diseases

中图分类号:R 714.5

文献标志码:C

妊娠期合并感染性疾病可危害母儿健康,导致胎儿畸形、流产、早产以及胎儿生长受限的发生,严重者可以导致死胎;同时,新生儿感染以及脑瘫等并发症也将增加^[1-2]。妊娠期常见的感染性疾病病原体包括:病毒[(风疹病毒、单纯疱疹病毒、巨细胞病毒(CMV)、微小病毒B19、人类免疫缺陷病毒(HIV)、肝炎病毒等)、细菌(如B族链球菌)以及其他病原体如弓形虫(TOX)、梅毒螺旋体、衣原体等。孕妇妊娠期不同阶段、不同病原微生物感染对母体、胎儿、婴儿的影响存在极大差异。近年来,国内外基于临床最新研究证据,不断推出妊娠期感染性疾病筛查、诊断及处理的合理方案^[3-4]。对妊娠期不同类型感染性疾病的诊治进行讨论,进而提高临床医师的认识水平,规范相关疾病的处理,具有重要意义。

1 围产期TORCH感染筛查面临的挑战

包括TOX、风疹病毒、单纯疱疹病毒、CMV及其他微生物包括微小病毒B19、HIV、肝炎病毒、梅毒螺旋体等引起的感染。孕妇感染上述病原体后大多无明显的临床表现,但对胎儿和新生儿存在不同程度的危害,所以,自20世纪80年代开始,国内外学者开始十分重视围产期TORCH感染对母儿结局的影响,开展了孕期TORCH感染的筛查,当时主要通过筛查孕妇血清中与上述感染相关的特异性抗体IgM与IgG,来确定孕妇妊娠期有无感染。但孕妇血清学检查是间接的证据,受实验室与试剂盒质量影响,存在假阴性或假阳性。即使孕妇TORCH血清学抗体检查结果是阳性,也不等

于胎儿一定存在着感染,更不能确定胎儿是否存在畸形或远期不良预后。因此,单纯根据孕妇血清学IgM与IgG抗体结果来推断胎儿有无受累并不十分确切。

总之,多年的临床研究提示,多数育龄女性孕前曾感染过风疹、CMV、微小病毒B19等,孕妇原发性感染少见。所以,许多年前,从成本效益出发,欧美等许多国家孕期已经不再常规进行TORCH的筛查,我国多数医院也逐渐取消孕期常规TORCH感染的筛查。早在10多年前,国内学者发表文献,强调需要对围产期TORCH感染筛查重新评价,文中指出需要正确客观、全面地向患者解读TORCH筛查结果,对于孕妇血清学病原微生物IgM抗体阳性者需要进一步取证,如进行超声、羊水穿刺或脐血穿刺以确定胎儿有无感染以及受累等^[5]。美国妇产科医师协会(ACOG)于2015年6月公布了《妊娠期巨细胞病毒、微小病毒B19、水痘-带状疱疹病毒和弓形虫感染的临床实践指南》(151号)^[3],去年底《中华围产医学杂志》也刊登了该指南的解读^[6-7],目前,尽管妊娠期TORCH感染的早期干预策略循证医学级别低,但较以往临床处置原则越发清晰。

2 妊娠期TORCH感染筛查与治疗策略

2.1 风疹

风疹感染是一种呼吸道传染性疾病,一旦感染了风疹或进行过疫苗注射,将获得终身性免疫。在20世纪70年代末,美国等许多国家已开始对婴幼儿、儿童实施风疹疫苗注射,绝大多数育龄女性已经获得免疫,妊娠期罹患风疹感染者极少。建议:孕前进行风疹IgG抗体检查阳性者提示机体已经获得免疫,孕期不会再感染,未获得免疫者妊娠前进行风疹疫苗注射。另外,妊娠期感

DOI: 10.7504/fk2016050102

作者单位: 北京大学第一医院妇产科,北京 100034

电子邮箱: yanghuixia688@sina.com

染风疹后胎儿被感染致先天性风疹综合征(CRS)的风险与妊娠期风疹感染孕周密切相关,孕妇在妊娠12周内感染,一半以上胎儿将并发CRS,而孕20周以后感染,CRS极少见。因此,确定妊娠期风疹感染的时间十分重要。

风疹感染的诊断主要依靠流行病学与临床表现,少数无症状者可参考血清风疹特异性抗体IgM。风疹IgM抗体在机体感染风疹病毒后很早出现,仅持续4~6周,随之风疹IgG抗体阳性。目前建议育龄妇女在婚前及孕前检测血清风疹IgG抗体,如阴性,注射风疹疫苗,风疹疫苗注射后1个月即可妊娠。基于注射风疹疫苗导致CRS概率极低,故注射风疹疫苗后不足1个月妊娠并非终止妊娠的指征。

2.2 CMV 新生儿CMV感染在美国是最常见的先天性感染之一,约占新生儿0.49%~1%。妊娠期孕妇原发性CMV感染后多无症状,其胎儿、新生儿感染率高,约为30%~40%。妊娠期复发性CMV感染远较原发感染多,但其危害小,胎儿、新生儿感染率低,约为0.2%~2%。我国孕妇80%~90%血清中CMV IgG抗体均阳性,提示孕前已经存在CMV的感染。胎儿、新生儿即使感染CMV,多数无临床表现,仅10%~15%伴有临床症状,伴有长期后遗症机会增加,如小头畸形、脉络膜视网膜炎、智障等。CMV母婴间的传播途径主要包括:孕期经胎盘传播的宫内感染,被称为先天性CMV感染;阴道分娩时通过生殖道分泌物传播或者产后经乳汁传播给新生儿被称之为围产期感染。宫内CMV感染导致新生儿出现后遗症的风险最大,而另外两种方式的新生儿多无症状而且也不发生严重后遗症。由于妊娠期孕妇原发性CMV感染对胎儿、新生儿影响较大,如何识别孕妇CMV感染为原发或复发、感染时机、胎儿有无感染、畸形和功能损害以及出生后有无症状等问题均十分重要,但单纯根据孕妇CMV IgM抗体筛查很难解决上述问题。ACOG(2015年)指南中强调,对于孕前CMV感染状态不明确者,妊娠期CMV原发性感染的诊断依据:(1)初次血清CMV IgG抗体阴性的孕妇,间隔3~4周后重复测定,复查时出现特异性抗体,或者IgG抗体滴度增加4倍。(2)IgG抗体亲和力测定:亲和力指数<30%,提示CMV为近2~4个月内的原发性感染。利用IgM抗体阳性伴随低亲和力IgG抗体在诊断原发性CMV感染方面优于单纯血

清抗体检测。

孕妇原发性CMV感染,或者胎儿超声检查可疑胎儿CMV感染,需要经过产前诊断确诊。胎儿CMV感染超声征象包括胎儿腹部和肝脏钙化、肝脾肿大、肠管或肾脏回声增强、腹水、脑室扩张、颅内钙化、小头畸形、胎儿水肿和生长受限等。然而,上述征象并不具有特异性,也可以发生于其他胎儿异常如胎儿非整倍体异常。因此,这些征象单一指标出现预测先天性CMV感染的价值较低,如胎儿肠管回声增强预测CMV感染的准确率只有3%。

胎儿CMV感染的诊断:羊水穿刺进行病毒培养或PCR方法测定病毒DNA。羊水培养检测CMV感染的敏感度低于羊水PCR方法。妊娠21周前羊水检测诊断先天性CMV感染的敏感度较低。如果需要明确有无胎儿宫内感染,应在妊娠21周后进行羊水检测。尽管羊水培养阳性或PCR检测能够准确预测先天性CMV感染,但是并不能够预测胎儿CMV感染的严重程度。由于脐带血检测CMV感染的敏感度低于羊水检测,而且经腹脐静脉血穿刺风险亦较高,不推荐通过检测胎儿脐血IgM抗体或病毒DNA对于胎儿感染进行诊断。

2.3 弓形体病 是由猫或猫科动物被感染后传播给人类的疾病。美国新生儿先天性弓形虫感染率约为0.1%~0.8%。妊娠早期母体感染后胎儿被感染率虽低,但损害重。弓形虫感染的孕妇一般无明显症状,只有少数患者在经过了5~18 d的潜伏期后表现为一些非特异性的症状。急性感染后,特异性IgM抗体很快出现,并于1个月内达到峰值。感染数周后可在血清中检测到IgG抗体,同时机体获得对弓形虫的免疫力。值得注意的是,高滴度的IgG、IgM抗体可能在血清中持续数年。因此,IgM抗体阳性不一定是近期感染,需依靠病史如养猫、接触其污物,或生食肉类等。另外,孕妇感染不能代表胎儿存在感染,故不能依靠孕妇血清学抗体结果来决定是否终止妊娠。

特异性IgG、IgM抗体的检测主要应用于孕妇可疑弓形虫感染的初步筛查。如果临床怀疑急性感染,则应2~3周后重复血清学检测,以检测抗体滴度的增加是否符合近期感染。初次和重复的血清学检测需在同一实验室进行确证。高亲和力的IgG抗体至少在感染3~4个月以后才出现,如果为低亲和力IgG抗体,则提示是过去5个月内的初次

感染,但是不能单独使用弓形虫IgG抗体亲和力来确定是否是近期感染,需要结合IgM抗体试验的结果。

先天性弓形虫感染的诊断:羊水的弓形虫DNA的PCR检测是首选的诊断方法,因为其具有较高的灵敏度和特异度。羊水PCR检测应在妊娠18周或18周后进行,并且在孕妇疑似感染4周后实施,进而降低妊娠早期羊水检查的风险和检测结果的假阴性率。超声检查亦可发现严重的先天性弓形体病,其征象包括脑室扩大、颅内钙化、小头畸形、腹水、肝脾肿大和胎儿生长受限。

急性弓形虫感染的孕妇经过治疗并不能减少或消除胎儿感染的风险,但可能会降低新生儿先天性疾病的严重程度。急性弓形虫感染的孕妇需应用螺旋霉素以减少宫内传播。螺旋霉素是大环内酯类抗生素,在胎盘中浓聚但不易穿过胎盘。对于已确诊或高度怀疑胎儿感染的孕妇,则需要加用乙胺嘧啶、磺胺嘧啶和甲酰四氢叶酸,因为该方案较螺旋霉素单用能够更有效地杀灭胎盘和胎儿体内的弓形虫,从而减轻受感染胎儿的疾病严重程度。研究表明,对胎儿和1岁以内的婴儿进行治疗,对改善临床症状最有效。治疗有症状的先天性弓形体病的婴儿应联用乙胺嘧啶、磺胺嘧啶和甲酰四氢叶酸1年。

总之,不推荐对孕妇进行弓形体病的常规血清学筛查。血清学筛查作为预防先天性弓形虫感染的一种方法,在弓形虫感染率高的国家有重要的价值,在法国和澳大利亚需要常规产前筛查弓形虫。生活在特殊高危环境的孕妇,如猫的主人应该做弓形虫滴度筛查。

2.4 其他 近年来我国人群中梅毒感染者逐渐增加,梅毒对孕妇和胎儿危害严重。应强调在妊娠早期进行梅毒筛查,对妊娠合并梅毒患者应用合适的青霉素制剂规范治疗和随访,并避免过度诊断和治疗先天梅毒。

我国人群中乙肝病毒携带者较高,而且会发生母婴间传播,孕期应常规进行筛查。由于乙肝病毒的母婴传播主要发生在围分娩期,国内外指南均不推荐孕期对乙肝表面抗原阳性者孕期采用

高效价乙肝免疫球蛋白注射以阻断母婴间传播,而是在新生儿分娩后立即给予高效价乙肝免疫球蛋白和乙肝疫苗等处理。另外,针对病毒高载量的孕妇建议孕晚期采取抗病毒治疗,妊娠期侵入性操作有可能增加母婴间传播,单纯乙肝病毒携带不是剖宫产指征,新生儿经过主被动免疫可以母乳喂养。

近年来,国内学者也逐渐关注妊娠晚期生殖道B族链球菌感染的筛查与处理,今后在开展此项筛查时应该兼顾卫生经济学的原则,合理选择临床最佳处置方案,十分重要^[8]。

总之,妊娠期合并不同类型感染,对母儿造成不同程度影响,尽管国内外不断有研究结果出现,但不难看出相关的临床处置的循证医学证据级别不高,在临床实践中应不断提高对其诊断和处理水平,以改善母儿的近远期预后。

参 考 文 献

- [1] Riggs MA, Klebanoff MA. Treatment of vaginal infections to prevent preterm birth: a meta-analysis[J]. Clin Obstet Gynecol, 2004,47: 796-807.
- [2] Illuzzi JL, Bracken MB. Duration of intrapartum prophylaxis for neonatal group B streptococcal disease: a systematic review[J]. Obstet Gynecol, 2006,108(5):1254-1265.
- [3] American College of Obstetricians and Gynecologists. Practice bulletin no. 151: Cytomegalovirus, parvovirus B19, varicella zoster, and toxoplasmosis in pregnancy[J]. Obstet Gynecol, 2015, 125: 1510-1525.
- [4] Society for Maternal-Fetal Medicine (SMFM), Dionne-Odom J, Tita AT, et al.#38:Hepatitis B in pregnancy screening, treatment, and prevention of vertical transmission[J]. Am J Obstet Gynecol, 2016,214(1):6-14.
- [5] 董悦.对围产期TORCH感染筛查的重新评价[J].中华妇产科杂志,2004,39:725-727.
- [6] 肖常纪,杨慧霞.《妊娠期巨细胞病毒感染的临床实践指南》解读[J].中华围产医学杂志,2015,18(11):805-807.
- [7] 肖常纪,杨慧霞.《妊娠期微小病毒B19、水痘带状疱疹病毒及弓形虫感染的临床实践指南》解读[J].中华围产医学杂志,2015,18(12):885-888.
- [8] 时春艳 杨慧霞.B族溶血性链球菌围产期感染的预防和处理策略[J].中华围产医学杂志,2008,11(5):315-318.

(2016-05-30收稿)