

Implicarea infecțiilor genitale în patogenia nașterilor premature și a rupturii spontane premature a membranelor

Involvement of genital infections in the pathogenesis of premature births and spontaneous premature rupture of membranes

Dr. SORIN IONESCU¹, Dr. CORINA RĂDULESCU¹, Dr. ALEXANDRU MATEI², Dr. CLAUDIA MEHEDINȚU¹

¹Spitalul Clinic Nicolae Malaxa, București

²Maternitatea Polizu, București

REZUMAT

Unele dintre cele mai frecvente microorganisme asociate cu ruptura prematură a membranelor și travaliul prematur sunt *Chlamydia trachomatis*, *Mycoplasma hominis*, *Ureaplasma urealyticum* și streptococul β -hemolitic de grup B. Ruptura prematură de membrane poate contribui la 30-40% dintre nașterile premature. O posibilă explicație fiziopatologică este faptul că microorganismele sunt în măsură să ascensioneze colul uterin, prin orificiul intern, și să colonizeze membranele fetale. Acestea, precum și neutrofilele și limfocitele produc un răspuns inflamator, care poate distruge sau slăbi membranele fetale. Este demonstrat faptul că microorganismele produc mucinaze care pot hidroliza mucina protectoare cervicală, precum și imunoglobulin A (IgA) protează, care poate distruge membrana mucoaselor IgA, un element important al sistemului imunitar al tractului reproductiv. Bacteriile pot produce, de asemenea, o creștere a acidului arahidonic și prostaglandinelor, cu o creștere consecutivă a frecvenței contracțiilor uterine dureroase. Infecția vaginală, cervicală și fetală este asociată cu sepsis matern, tulburarea contractilității uterine și implicit creșterea indicelui de operație cezariană. În timpul travaliului se asociază decelerații tardive și suferință fetală, iar apoi, la nou-născutul prematur, boala membranelor hialine, sepsis și necesitatea resuscitării în unitățile de terapie intensivă neonatală.

Cuvinte cheie: infecții genitale, naștere prematură

ABSTRACT

Some of the most frequent microorganisms associated with premature rupture of membranes (PROM) and preterm labor are *Chlamydia trachomatis*, *Mycoplasma hominis*, *Ureaplasma urealyticum* and beta-haemolytic group B *Streptococcus* (GBS). Preterm premature rupture of membranes (PPROM) occurs before 37 weeks gestation and leads to 30-40% of preterm births. A possible pathophysiologic explanation is that the microorganisms are able to ascend from the cervix through the internal ostium and colonize the fetal membranes. They as well as neutrophils and lymphocytes produce an inflammatory response, that may destroy or weaken the fetal membranes. It is demonstrated that microorganisms produce mucinase that may hydrolyse protective cervical mucine as well as immunoglobulin A (IgA) protease, which can destroy mucosal membrane IgA, an important element of the reproductive tract immune system. Bacteria may also produce

Adresă de corespondență:

Dr. Alexandru Matei, Universitatea de Medicină și Farmacie „Carol Davila”, Str. Dionisie Lupu Nr. 37, București

an increase of arachidonic acid and prostaglandins, increasing the frequency of non-labor uterine contractions. Vaginal, cervical and fetal membrane infection is associated with maternal sepsis, uterine contractility disorders and cesarean section. In fetus and neonate PROM it is associated with late decelerations, fetal distress, hyaline membrane disease, prematurity, sepsis and admission to Neonatal Intensive Care Units (NICU).

Key words: genital infections, preterm birth

Implicarea infecțiilor genitale joase în patologia nașterii premature și în ruperea spontană prematură a membranelor nu poate fi negată. Multiplele studii epidemiologice, clinice, microbiologice și biochimice efectuate au evidențiat prezența factorului infecțios, sub forma infecției vaginale cu diferiți germeni în 31% dintre cazurile cu membrane rupte prematur. Sunt necesare însă studii suplimentare pentru delimitarea cât mai corectă a lotului gravidelor cu risc crescut de naștere prematură datorată infecțiilor genitale.

S-a demonstrat capacitatea unor bacterii de a se fixa pe suprafața externă a membranelor, fixare care poate fi urmată de migrarea prin membrane către cavitatea amniotică și invadarea acesteia.

Factorii infecțioși implicați frecvent sunt: Chlamydia trachomatis, Mycoplasma hominis, Ureaplasma urealyticum, Streptococul β -hemolitic de grup B, Gardnerella vaginalis și Trichomonas vaginalis. Prezența acestor microorganisme poate iniția ruperea spontană prematură a membranelor și travaliul prematur, prin acțiunea directă asupra țesuturilor uterine și ale oului. Ele produc o multitudine de enzime proteolitice precum: matrix-metaloproteaze (colagenaze, elastaze), IgA proteaze, mucinaze și alidaze.

Aceste enzime multifuncționale sunt implicate în reducerea rezistenței și elasticității membranelor fetale. Astfel, și alidazele facilitează atașarea bacteriană și degradarea mucinei, mucinazele favorizează ascensiunea microbiană, pe când enzimele proteolitice acționează în mod direct asupra colagenului din structura colului uterin și a membranelor amniocoriale, inducând maturarea precoce a colului uterin și fragilizând membranele amniotice. Se creează astfel condiții favorabile ruperii spontane precoce a membranelor. Proteazele acționează ca agenți imunogenetici, activând sau amplificând răspunsul inflamator al gazdei.

Dinamica proceselor inflamatorii inițiate are un rol fundamental în travaliul prematur declanșat de infecții. Citokinele sunt proteine secretate pe parcursul proceselor inflamatorii și imune, de către sistemul imuno-competent al gazdei, ca răspuns la acțiunea unor factori infecțioși. Citokinele îndeplinesc funcția de semnal intracelular. TNF- α și IL-1 sunt coordonatori ai procesului complex inflamator.

Citokinele – interleukinele IL-1 și IL-6 cât și TNF- α stimulează producția de prostaglandine în membranele amniotice și deciduale și cresc nivelul prostaglandinelor pe parcursul travaliului. În schimb, factorul de creștere TGF- β inhibă producția de prostaglandine indusă de citokinele cu acțiune utero-tonică, având, prin urmare, proprietăți progesteronice. Mediatorii ai inflamației cum sunt: IL-1 β , IL-6, IL-8 și TNF sunt prezenți în cantități crescute în lichidul amniotic, în circumstanțele infecțiilor amniocoriale, ale rupturii spontane premature a membranelor și pe parcursul travaliilor premature. Studii recente au permis identificarea unor niveluri crescute ale IL-6 în secreția cervicală a gravidelor care prezintă simptomele amenințării de naștere prematură.

Producția citokinelor proinflamatorii și antiinflamatorii este diferit reglată în cursul infecției bacteriene din sarcină. Patternul expresiei IL-1ra (receptorii antagoniștilor) prezintă un interes particular pe parcursul sarcinii. Expresia IL-1ra este indusă de aceiași factori care induc și expresia IL-1. IL-1ra este probabil un modulator al activității IL-1, prevenind o stimulare excesivă a acestei activități. IL-1 este o citokină extrem de puternică, legarea ei de doar 5% din receptori asigurându-i o activitate de 100%. Blocarea receptorilor IL-1 necesită niveluri de IL-1ra de 10 până la 1.000 de ori mai mari. Fătul este principalul producător de IL-1ra. Fătul, înainte de termen, ar interveni astfel în inhibarea stimulilor declanșatori ai travaliului.

In vitro, studiile pe modele animale confirmă și clarifică observațiile clinice. Cu ajutorul produșilor bacterieni s-a indus pe culturi de celule deciduale producția de IL-1, de IL-6 și de TNF- α . Acțiunea citokinelor și a endotoxinelor a suprafragmentelor de membrane amniotice și de țesut decidual determină producția de prostaglandine.

Contracțiile uterine proprii travaliului prematur se instalează după aproximativ 10 ore din momentul creșterii nivelurilor IL-1 în lichidul amniotic, în paralel cu creșterea PgE₂ și PgF_{2 α} . S-a mai demonstrat experimental că și în absența germenilor microbieni, după injectarea de IL-1, survine o creștere a IL-1, IL-6 și TNF- α .

Nivelurile TNF- α și ale IL-1 β se normalizează pe parcursul următoarelor 48 de ore, în timp ce

nivelurile prostaglandinelor se mențin crescute. Pe lângă creșterea nivelurilor de prostaglandine, citokinele mai contribuie la instalarea travaliului prematur prin inducerea producției de matrix-metaloproteaze. Aceste enzime accentuează la rândul lor maturarea colului și scad rezistența membranei amniocoriale.

Studii experimentale efectuate pe membrane fetale umane relevă efectul substanțelor eliberate de către agenții microbieni și de către celulele inflamatorii ale gazdei, de inducerea eliberării de prostaglandine și de scădere a rezistenței lor mecanice. Adăugarea de produși antimicrobieni, în timpul experimentului *in vitro*, previne în schimb diminuarea rezistenței membranelor fetale, indusă de către bacterii.

Fosfolipaza A₂ prezintă în lizozomii bacterieni joacă un rol major în hidroliza fosfolipidelor. Dintre germeni anaerobi, *B. fragilis* și *F. nucleatum* prezintă o intensă activitate fosfolipazică A₂, ce induce în mod direct metabolizarea acidului arahidonic. Fosfolipaza hidrolizează fosfolipidele endometriale, eliberând acidul arahidonic și determinând producția de prostaglandine.

Procesele inflamatorii materne și cele fetale sunt implicate în patogeneza nașterii premature, fără ca inducerea sistematică a acestora să constituie regula.

În lichidul amniotic la femei cu amniotite, ruptură spontană prematură de membrane sau naștere prematură, au fost identificați, cu incidență semnificativ crescută, mediatori ai inflamației cum sunt: interleukinele IL-1β, IL-6 și IL-8, cât și TNF-α. Nivelurile lor sunt considerabil mai mari la femeile care nasc prematur, decât la cele cu amenințare de naștere prematură. Amenințarea de naștere prematură nu se soldează cu nașterea, iar nașterea continuă până la termen. Și *in vitro* s-a demonstrat că producerea de către celulele deciduale a IL-1β, IL-6 și a TNF-α este stimulată de către produsele bacteriene.

Au mai fost identificate două proteine imuno-inhibitorii: IL-10 și TGF-β. Celulele deciduale și amniotice produc prostaglandine, în urma acțiunii citokinelor și a endotoxinelor. Inocularea intra-amniotică de streptococi de grup B, induce o creștere a nivelurilor TNF-α, IL-6, IL-1β, a IL-1ra,

cât și a PgE₂ și PgF₂. Debutul contracțiilor uterine de travaliu ce determină în ultimă instanță nașterea prematură, survine la aproximativ 10 ore din momentul în care se înregistrează creșteri ale concentrațiilor PgE₂ și PgF_{2α}. Și în absența microorganismelor, IL-1β induce o creștere a TNF-α, PgE₂ și PgF_{2α}, care, după cum am mai amintit, pot contribui la instalarea travaliului prematur, prin inducerea apariției matrixmetaloproteazelor, care declanșează maturarea colului uterin și reduc rezistența mecanică a membranelor amniocoriale.

Prematuritatea este de departe cea mai importantă consecință fetală, ruptura prematură de membrane fiind factorul responsabil pentru 30-40% dintre nașterile premature. Prematuritatea este prin ea însăși un factor generator de multiple complicații fetale (detresă respiratorie, hemoragii cerebrale, enterocolită necrozantă), la care se adaugă agresiunea infecțioasă și hipoxică la care este supus fătul prin prelungirea perioadei de latență.

Riscul infecțios al fătului crește de 5 ori în prezența rupturii premature a membranelor și de 15-30 de ori dacă durata de la momentul rupturii premature de membrane și naștere este mai mare de 24 de ore.

Etiologia dominantă a sepsisului neonatal este reprezentată de streptococul β hemolitic de grup B, dar pot fi implicați și alți germeni gram negativ sau anaerobi. Hipoxia fetală are, în cazul rupturii premature de membrane, o incidență semnificativă și este tradusă prin apariția de decelerații variabile. Se produce o scădere a presiunii arterei ombilicale, creștere a presiunii venei ombilicale și o scădere a debitului cardiac în 76% dintre cazuri. Cauza principală a acestor modificări este reprezentată de perturbarea circulației utero-placentare ca urmare a retracției uterine și compresiunii cordonului ombilical apărute după ruptura membranelor.

O bună înțelegere a intervenției fenomenelor inflamatorii din infecțiile tractului genital asupra mecanismelor implicate în declanșarea nașterilor premature permite instituirea unor măsuri profilactice și terapeutice eficiente.

O concluzie practică ce se poate desprinde este aceea că se pot stabili grupe de risc, care pot beneficia de urmărirea prenatală riguroasă și terapii cu viză profilactică.

BIBLIOGRAFIE

1. Abele- Horn M., Wolff C., Dressel P., Pfaff F., Zimmermann A. – Association of *Ureaplasmaurealyticum* biovars with clinical outcome for neonates, obstetric patients, and gynecological patients with pelvic inflammatory disease. *J Clin Microbiol* 2001, 35: 1199-1202
2. Amin J.D., Zaria L.T., el-Nafaty A.U., Mai A.M. – Genital *Chlamydia trachomatis* infection in women in a Nigerian hospital. *Genitourin Med* 2001, 73: 146-147
3. Andreu Domingo A., Salcedo Abizanda S., Heredia Prim F., Gonzalez Morlan J., Bartolome Comas R.M., Cabero Roura L. – Characteristics of group B streptococcus vertical transmission. *An Pediatr* 2006, 46: 383-388
4. Baker C.J. – Group B streptococcal infections. *Clin Perinatol* 1997, 24: 59-70
5. Belady P.H., Farkouh L.J., Gibss R.S. – Intraamniotic infection and premature rupture of membranes. *Clin Perinatol*, 24: 43-57
6. Bihari A. – Screening of sexually transmitted diseases (*Mycoplasma hominis*, *Ureaplasmaurealyticum* and *Chlamydia trachomatis*) in young women. *Orv Hetil*, 138: 799-803
7. **Chlamydia trachomatis genital infections** – United States 1995. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2005, 46: 198
8. Clyde W.A. Jr, Kenny G.F., Schachter J. – Cumitech 19: Laboratory diagnosis of chlamydial and mycoplasmal infection. Diew WL (ed). *American Society of Microbiology* 2004, Washington DC
9. Diaz-Barreiro G., Diaz Lopez E., Servin-Ramirez J.F. – Frequency of *Chlamydia trachomatis* in the cervix of pregnant women during prenatal examination. *Ginecol Obstet Mex* 1997, 65: 48-51
10. Glantz J.C., Kedley K.E. – Concepts and controversies in the management of group B streptococcus during pregnancy. *Birth* 2000, 25: 45-53
11. Goldenberg R.L., Andrews W.W., Yuan A.C., Trent Mc Kay H., St. Louis M.E. – Sexually transmitted diseases and adverse outcomes of pregnancy. *Clin Perinatol*, 24: 23-41
12. Hanna M.E., Ohlsson A., Wang E.E.L. – Maternal colonization with group B streptococcus and prelabour rupture of membranes at term: the role of the induction of labour. *Am J Obstet Gynecol* 1997, 177: 780-785
13. McGregor J.A., French J.I., Seo K. – Premature rupture of membranes and bacterial vaginosis. *Am J Obstet Gynecol* 1993, 169: 463-466
14. el-Shourbagy M., Abd-el-Maeboud K., Diab K.M., el- Ghannam A., Nabegh L., Ammar S. – Genital *Chlamydia trachomatis* infection: incidence aong different clinical risk groups. *J Obstet Gynaecol Res* 1996, 22: 467-472
15. Stokes T. – Screening for *Chlamydia* in general practice: a literature review and summary of evidence. *J Public Health Med* 2000, 19: 222-232
16. Vile Y., Carroll S.G., Watts P., Ward M., Nicolaides K.H. – *Chlamydia trachomatis* infection in preterm labor. *Br J Obstet Gynaecol*, 104: 1091-1093

Vizitați site-ul

SOCIETĂȚII ACADEMICE DE MEDICINĂ A FAMILIEI

www.samf.ro