

Перинатальные инфекции



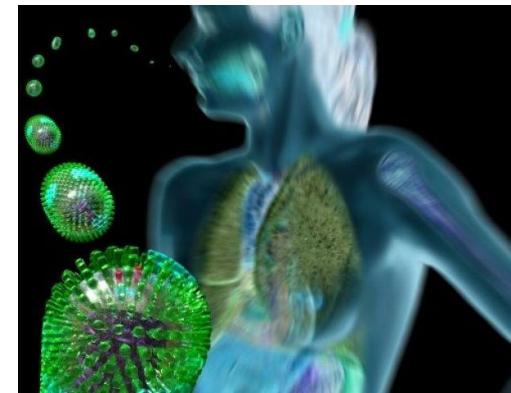
Доцент кафедры
акушерства и гинекологии № 1
Миклин Олег Петрович

Актуальность

- В начале XXI веков демографическая ситуация в РФ характеризовалась постепенным старением нации и уменьшением абсолютного числа населения.
- Для поддержания семьи и стимулирования рождаемости Правительством России поддерживаются научные исследования, разрабатываются и финансируются социальные программы, направленные на:
 - повышение рождаемости,
 - снижение перинатальной смертности, путём контроля за воздействием факторов инфекционной природы на незрелые системы и органы плода, повышающих риски развития выкидышей, мертворождений или формирования врожденных пороков развития и уродств ребенка.
- **“Концепция демографической политики РФ на период до 2025 года”:** с 2000 г. в России отмечается рост рождаемости, который ещё недостаточен для воспроизводства населения.

Эпидемиология

- Инфицирование от 6% - 53% беременных женщин
- Ранняя неонатальная заболеваемость в результате ВУИ составляет от 5,3% до 27,4%
- Мертворождаемость от внутриутробных инфекций достигает 14,9%-16,8%
- Частота их среди умерших плодов и новорожденных в перинатальном периоде 65,7%



Внутриутробная инфекция

■ **Определение** -это группа инфекционно-воспалительных заболеваний плода и детей раннего возраста, которые вызываются различными возбудителями, но характеризуются сходными эпидемиологическими параметрами и нередко имеют однотипные клинические проявления.

1. Заболевания развиваются в результате внутриутробного (анте- и/или интранатального) инфицирования плода.
2. В большинстве случаев источником инфекции для плода является мать.
3. Обязательно наличие у матери очага инфекции

По данным ряда авторов, распространенность данной патологии в человеческой популяции может достигать 10%.

Сопровождается развитием плацентита и хориоамнионита

В структуре перинатальной смертности ВУИ составляет более 30% [1, 5–7].



Факторы риска внутриутробных инфекций:



- **первичное инфицирование во время беременности и активация персистирующей хронической инфекции;**
- **повышение проницаемости плацентарного барьера во II и III триместрах беременности при наличии инфекционных очагов у матери;**
- **сексуальная активность в сочетании с ИЦН;**
- **инвазивные вмешательства во время беременности при наличии инфекции в материнском организме;**
- **нарушение целостности плодных оболочек;**
- **эпидемические особенности инфекционного агента;**
- **наличие вторичного иммунодефицита (сахарный диабет, аутоиммунные заболевания, недоразвитие лимфатической системы, микозы).**

Патогенетические механизмы возникновения, развития и воздействия внутриутробной инфекции зависят от:

- **вида возбудителя, его вирулентности, массивности обсеменения**
- **первичности или вторичности инфекционного процесса у беременной**
- **путей проникновения инфекции к плоду (*восходящий, нисходящий, гематогенный*)**
- **степени распространенности и интенсивности воспалительного процесса**
- **состояния организма матери, толерантности иммунной системы в борьбе с инфекцией**



Влияние инфекции на эмбрион и плод заключается в следующем:

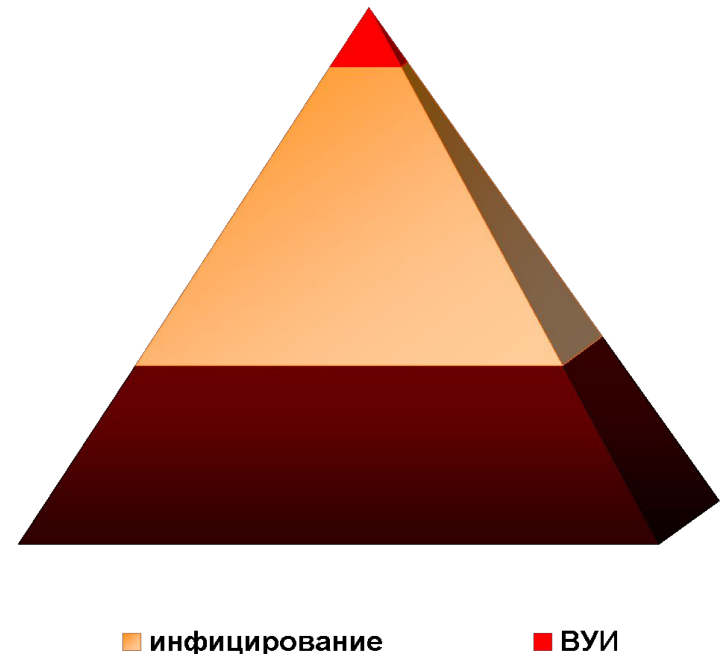
Влияние инфекции на эмбрион и плод заключается в воздействии комплекса следующих факторов:

- патологическое воздействие микроорганизмов и их токсинов (инфекционное заболевание, гипоксия плода, задержка развития плода);
- нарушение процесса имплантации и плацентации (низкая плацентация, предлежание плаценты);
- снижение метаболических процессов и иммунологической защиты плода.



- Под **инфицированием** следует понимать предполагаемый факт проникновения в организм микроорганизмов, при котором может не выявляться признаков инфекционной болезни, и не обязательно означает развитие болезни. Этот термин не должен употребляться как диагноз.

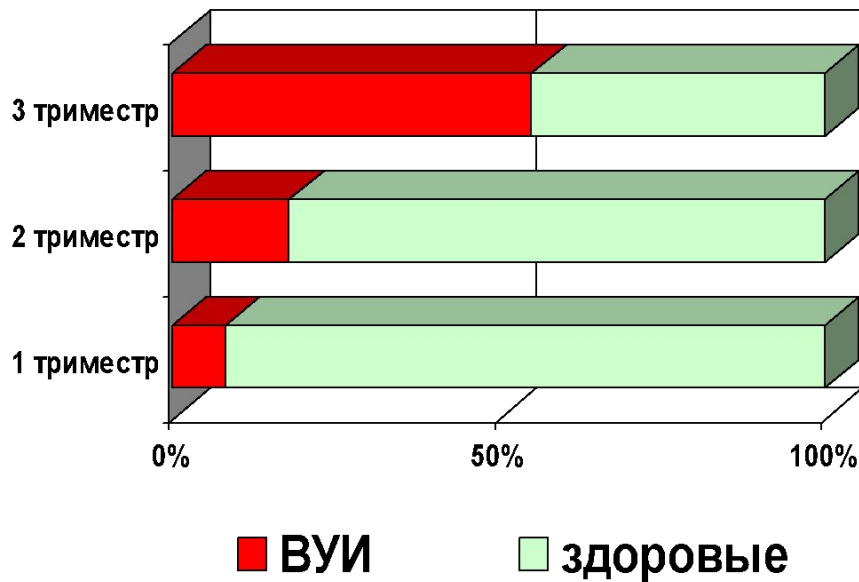
- Под **инфекцией** следует понимать установленный факт проникновения в организм микроорганизмов, при котором произошли характерные для инфекционной болезни патофизиологические изменения, **выявляемые клинически**.
- В среднем частота развития инфекционного процесса с манифестацией составляет около **12-14%** от всех случаев внутриутробного инфицирования.



Решающим фактором в развитии любого инфекционного заболевания плода является период, в который наступило внутриутробное заражение:

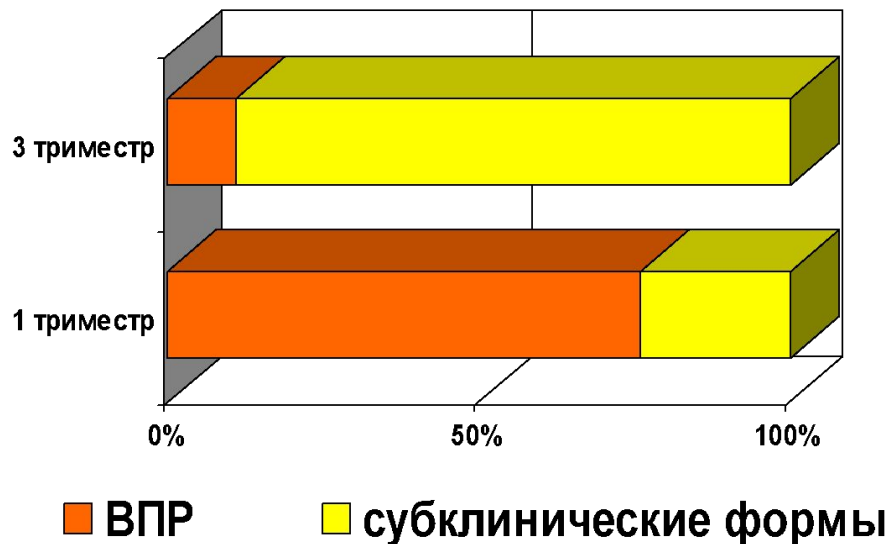
- Большая часть зародышей, поврежденных в первые 2 недели беременности (бластопатии), обычно элиминируются путем спонтанных абортов
- Эмбриопатии (3-10 недель) заканчиваются либо гибелью эмбриона, либо формированием врожденных пороков развития
- При инфицировании в **ранний фетальный период** (до 22 недель) нередко возникает ЗВУР плода, формированием вторичной плацентарной недостаточности (часто на фоне плацентита), локальными и генерализованными инфекционными поражениями плода
- В **поздний фетальный период** (III триместр) воспалительные изменения пролиферативного характера вызывают сужение или обтурацию каналов и отверстий, что ведет к аномальному развитию уже сформировавшегося органа - псевдоуродствам (гидроцефалия, гидронефроз)





**Вероятность инфицирования
плода возрастает со сроком
гестации**

- 1. Тяжесть поражений ВУИ выше при инфицировании в ранние сроки гестации**
- 2. Если у детей с врожденным токсоплазмозом как следствие инфицирования в I триместре беременности мертворождения и тяжелые формы составили 76%, то при инфицировании матери в III триместре этих форм не было, у 89% детей диагностированы субклинические формы болезни.**



Особенности инфекционного процесса и внутриутробного инфицирования плода во время беременности

Преобладание микробных ассоциаций *Чаще всего это сочетанные бактериально-вирусные инфекции и очень редко - моноинфекционный процесс)*

Бессимптомное или малосимптомное течение инфекции у матери

Сочетание вагинальной и уретральной инфекции

Частое развитие инфекции на фоне **бактериального вагиноза**

Непредсказуемость исхода для плода или новорожденного и для матери: рождение практически здорового ребенка, наличие у новорожденного тяжелых пороков развития, преждевременное прерывание беременности, признаки незрелости плода, различные внутриутробные заболевания и повреждения.

Этиология

«Безусловные возбудители»:

Вирусы: краснухи, цитомегалии, простого герпеса, папилломы, иммунодефицита, гепатита, гриппа, энтеро- и аденовирусы

Бактерии: листерии, трепонемы, микобактерии туберкулеза, хламидии

Условно-патогенные возбудители:

стрептококки, стафилококки, кишечная палочка, клебсиеллы, многочисленные аэробы, микоплазмы, уреоплазма

Грибы: Candida и др.





Продолжение

Паразитарные инфекции - Токсоплазмоз, трихомониаз

Грибковые – вагинальный кандидоз

Бактериальные – оппортунистические инфекции, (вызванные стрептококком групп В, А, стафилококком, кишечной палочкой, генитальными микоплазмами и др.), листериоз, бактериальный вагиноз, хламидиоз, гонорея, сифилис, туберкулез

Вирусные инфекции – краснуха, герпес, СПИД, папиломавирусная, энтеровирусная, грипп, гепатиты, ветряная оспа, эпидемический паротит, корь, адено-, парво-, респираторно-синцитиальные вирусные инфекции

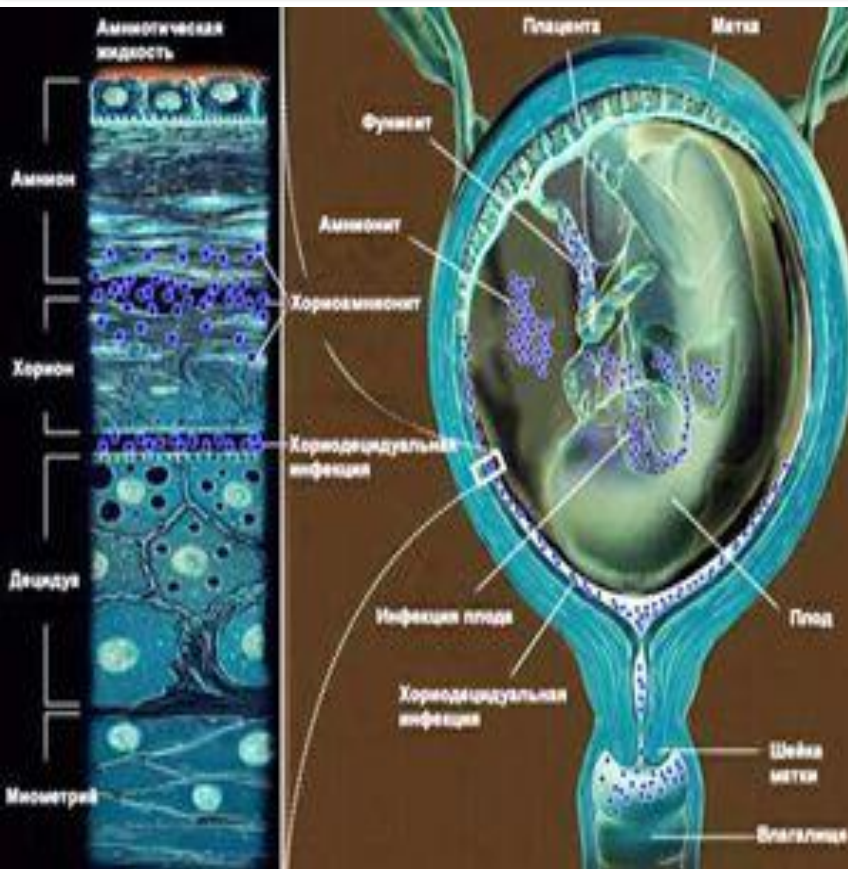
Все эти инфекции
объединяет
**общее свойство –
плод или новорожденный
инфицируются от матери**



Инфицирование плода может
быть вызвано как **острой**
материнской инфекцией, так и
активацией персистирующей
хронической инфекции;

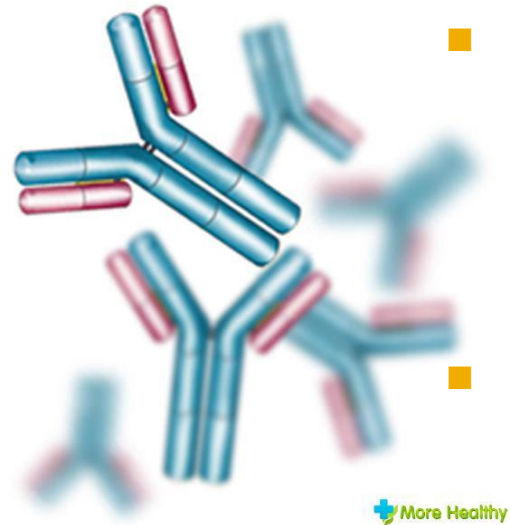


Инфекционно-воспалительные заболевания во время беременности



- большая часть заболеваний беременных, приводящих к внутриматочной инфекции, протекает в **латентной** или **субклинической форме**;
- активация персистирующей инфекции возможна при любом нарушении гомеостаза в организме беременной (стресс, острые респираторные вирусные инфекции, переохлаждение и др.)

внутриутробное инфицирование



- Диагноз ВУИ у новорожденного устанавливается на основании выделения возбудителя из клеток крови, ликвора и других источников, выявления IgM и низкоавидных IgG в пуповинной крови, а также при морфологическом исследовании плаценты
- Для выявления ВУИ необходимо наличие данных лабораторного исследования в сочетании с клинической картиной инфекционного заболевания.
- подразумевают процесс распространения инфекционных агентов в организме плода, и вызванные ими морфофункциональные нарушения различных органов и систем, характерные для инфекционной болезни (сепсис, пневмония, менингит, гепатит и т. д.), возникшей анте- или интранатально и выявляемой пренатально или после рождения

Микробиологические и серологические исследования:

- **микроскопия влагалищных мазков** (содержание лейкоцитов, кокковая флора, признаки дисбиоза, грибковая флора);
- **бактериальный посев** (наличие анаэробных и аэробных бактерий, грибковой флоры);
- **ПЦР-диагностика** (геномы ВПГ-1, ВПГ-2, ЦМВ, микоплазмы, уреоплазмы, хламидии);
- **иммуноферментный анализ (ИФА):** обнаружение в сыворотке специфических антител к возбудителям (IgM, IgG, IgA) в диагностически значимых титрах.



СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ИНФЕКЦИОННОМУ ОБСЛЕДОВАНИЮ В АКУШЕРСТВЕ И ГИНЕКОЛОГИИ

МЕТОДЫ ДИАГНОСТИКИ

- **Бактериоскопический** – всегда должен проводиться на первом этапе диагностики, так как позволяет оценить общую картину, наличие воспалительной реакции, выявить типичные формы гонорейной и трихомонадной инфекции
- **Бактериологический посев** – стандартный метод, довольно затратный, медленный, но крайне чувствительный специфичный и информативный. В диагностике ИППП сейчас применяется в некоторых случаях – для подтверждающей диагностики *N. gonorrhoea*, для определения микробного числа и чувствительности к антибиотикам *Mycoplasma hominis* и *Ureaplasma urealyticum*. Следует отметить, что бактериологическая идентификация *Trichomonas vaginalis* с использованием жидких питательных сред зачастую не дает адекватных результатов и является причиной диагностических ошибок.



СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ИНФЕКЦИОННОМУ ОБСЛЕДОВАНИЮ В АКУШЕРСТВЕ И ГИНЕКОЛОГИИ

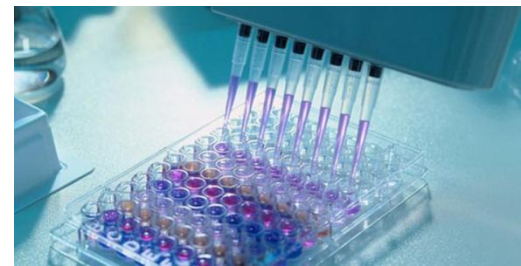
МЕТОДЫ ДИАГНОСТИКИ

- **Цитологический** – обязательный к применению метод, позволяющий дать более глубокую оценку воспалительной реакции в слизистой мочеполового тракта. Значительную ценность имеет также обнаружение вирусной трансформации эпителиальных клеток, поскольку позволяет выработать тактику лечения без детального вирусологического исследования, мероприятия сложного, дорогостоящего и, к сожалению, часто малоинформативного вследствие многообразия, изменчивости и короткого периода присутствия вирусов в слизистой. **В тоже время цитологический метод не должен использоваться для идентификации возбудителя ввиду недостаточной специфичности**
- **Прямая иммунофлюоресценция (ПИФ)** – сочетает в себе возможность оценки цитологической картины и специфичность иммунологической реакции. Используется для идентификации микроорганизмов в той локализации, из которой взят материал. Достоинством этого относительно недорогого метода является быстрая постановка реакции (до 30 минут). К недостаткам можно отнести значительные требования к качеству забора материала, субъективность интерпретации результатов, нестабильную работу при малом микробном числе. **Результатом этого является возможность как ложноположительных, так и ложноотрицательных результатов.**

СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ИНФЕКЦИОННОМУ ОБСЛЕДОВАНИЮ В АКУШЕРСТВЕ И ГИНЕКОЛОГИИ

МЕТОДЫ ДИАГНОСТИКИ

- **Иммуноферментный анализ (ИФА)** на антитела – позволяет с большой точностью в количественном варианте определить наличие в сыворотке крови антител к определенному возбудителю.
- Независимость от локализации возбудителя, возможность суждения о стадии инфекционного процесса по титру различных классов антител.
- Ложноотрицательные результаты анализа можно получить у пациентов с патологией гуморального иммунитета, когда затруднена выработка иммуноглобулинов и при заборе крови на ранних (серонегативных) стадиях заболевания.
- Ложноположительные анализы могут быть следствием иммунологической памяти о бывшем заболевании, когда возбудитель уже элиминирован из организма. Также ложный результат может дать хилезная сыворотка, поэтому сдача крови для ИФА натощак является обязательным условием.
- Антитела класса М при беременности. Низкая специфичность IgM «диагностический титр антител»
- Нарастание титра в «парных сыворотках»
- Авидность антител
- Сочетание различных методов (прямых и серологических) позволяет получить максимум информации.



СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ИНФЕКЦИОННОМУ ОБСЛЕДОВАНИЮ В АКУШЕРСТВЕ И ГИНЕКОЛОГИИ

МЕТОДЫ ДИАГНОСТИКИ

- **Полимеразная цепная реакция (ПЦР)** – наиболее специфичная (стремится к 100%) и чувствительная (от 10.000 копий ДНК в препарате) техника прямого определения возбудителя. Метод работает в любом материале – крови, секретах, тканях, детрите.
- Ложноположительные результаты – редкость.
- Ложноотрицательные результаты более вероятны и могут появляться вследствие:
 - Крайне малого микробного числа (все-таки 10.000 копий ДНК это 10.000 микробных тел, и, если при взятии мазка не удалена слизь, в исследование пойдут считанные клетки)
 - Изменчивости генома возбудителя, наличия десятков близкородственных биовариантов, дающих сходную клиническую картину, но имеющих различия в структуре ДНК
 - Наличия в некоторых материалах веществ, блокирующих реакцию ПЦР
 - Краткость существования РНК, если речь идет о детекции РНКовых вирусов
- Несмотря на это несомненно ПЦР – лидер современной инфекционной диагностике

ПЦР-мультипрайм



N.gonorrhoeae
C.trachomatis
T.vaginalis
M.genitalium

M.hominis
U.urealyticum
U.parvum
(Количественный
формат)



C.albicans
C.galbrata
C.crusei

(количественный
формат)

G.vaginalis
A.vaginae
Lactobacteria
Bacteria

(количественный
формат)

Методы, позволяющие оценить состояние фетоплацентарной системы:

- эхография (плацентометрия, поведенческая активность плода, его тонус, количество околоплодных вод, степень зрелости плаценты);
- доплерография (МПК, ФПК);
- кардиотокография (КТГ).



Диагностические методы

- Исследование хориона (биопсия хориона): бактериологический метод, ПЦР-диагностика.
- Исследование околоплодных вод (амниоцентез): бактериологический метод, ПЦР-диагностика.
- Исследование пуповинной крови плода (кордоцентез): бактериологический метод, ПЦР-диагностика и специфический иммунный ответ (IgM) плода.
- Морфологическое исследование плаценты, данные аутопсии.
- Клиническая оценка состояния новорожденного («незрелость» при доношенном сроке беременности, манифестация инфекционного заболевания, врожденные пороки развития)



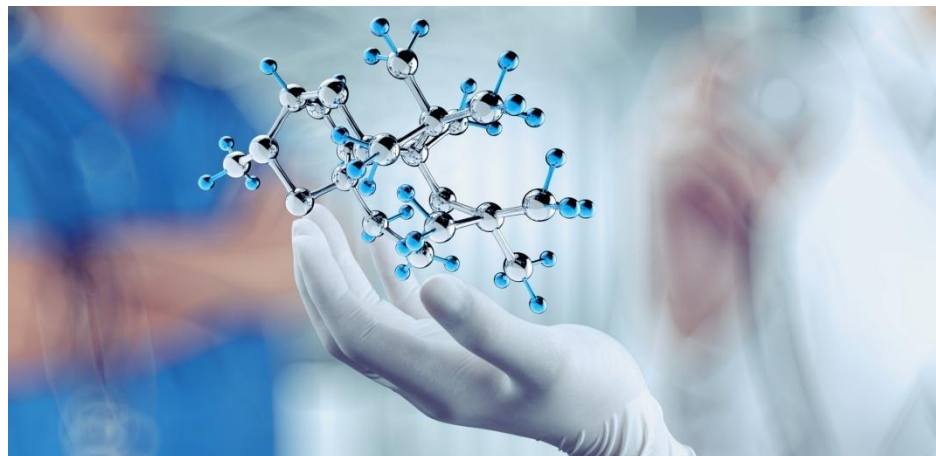
Косвенные признаки ВУИ:

- наличие у матери клиники инфекционного заболевания;
- наличие специфического иммунного ответа;
- результаты УЗИ, доплерометрии, КТГ.



Материал для исследований

- Мазки с поверхностей слизистых оболочек глотки, глаз, генитального тракта, прямой кишки
- Кровь
- Моча
- Ликвор
- Лаважная жидкость
- Содержимое желудка
- Амниальные воды



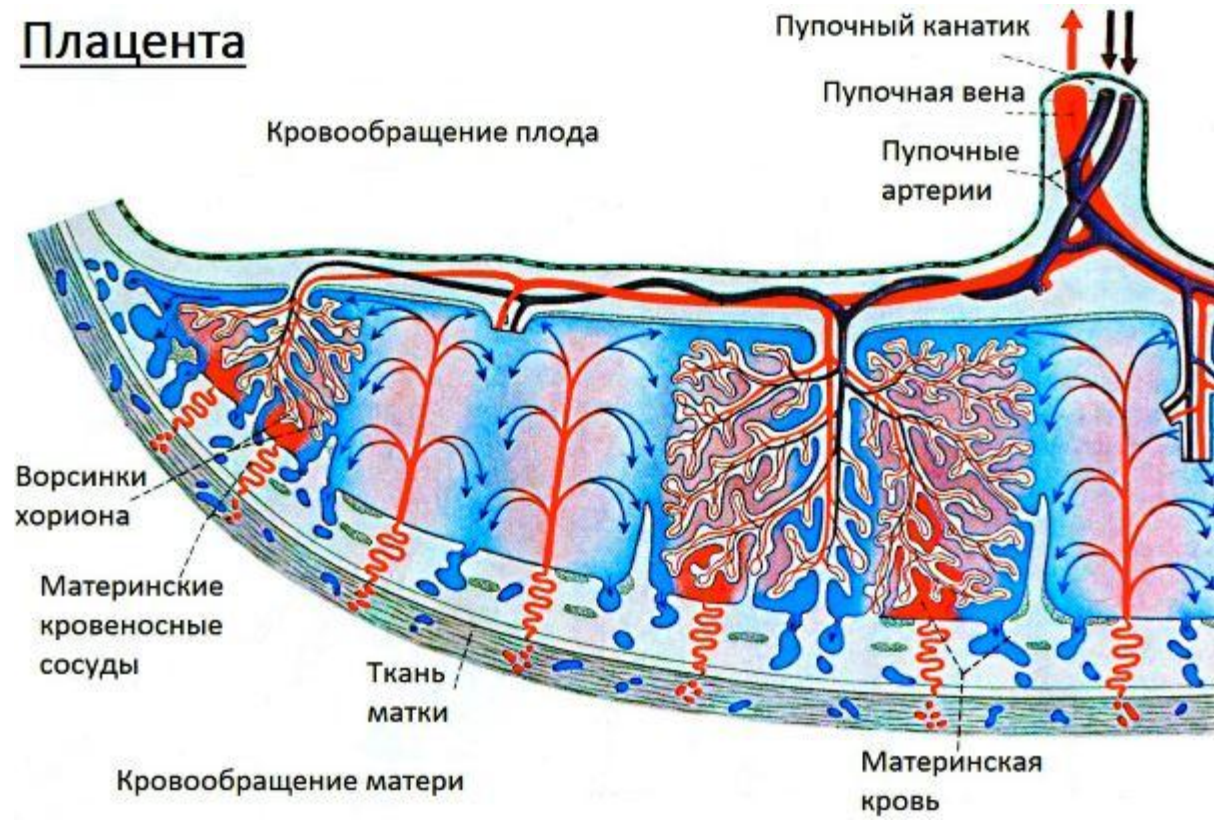
Проблема ложноположительных и ложноотрицательных тестов

- Материал от больного
- Заведомо положительная проба
- Заведомо отрицательная проба
- Требования к лаборатории – специальный герметический бокс, контроль пылевых частиц в воздухе, лицензированные специалисты



Установление неэффективности маточно-плацентарного барьера

- Реакция Клэйхауэра – Бетке
- УЗИ
- Гистологическое исследование



КОДЫ ПО МКБ-10

Класс XVI Отдельные состояния, возникающие в перинатальном периоде

- Блок Р35-Р39 Инфекционные болезни, специфичные для перинатального периода
- Инфекционные болезни, специфичные для перинатального периода (Р35-Р39):
- Р35 Врожденные вирусные болезни
- Р35.0 Синдром врожденной краснухи
- Р35.1 Врожденная цитомегаловирусная инфекция
- Р35.2 Врожденная инфекция, вызванная вирусом простого герпеса [*Herpes simplex*]
- Р35.8 Другие врожденные вирусные инфекции
- Р35.9 Врожденная вирусная болезнь неуточненная
- Р37 Другие врожденные инфекционные и паразитарные болезни
- Р37.0 Врожденный туберкулез
- Р37.1 Врожденный токсоплазмоз
- Р37.2 Неонатальный (диссеминированный) листериоз
- Р37.3. Врожденная малярия, вызванная *Plasmodium falciparum*
- Р37.4 Другая врожденная малярия
- Р37.8 Другие уточненные врожденные инфекционные и паразитарные болезни
- Р37.9. Врожденная инфекционная или паразитарная болезнь неуточненная.
- Р39 Другие инфекционные болезни, специфичные для перинатального периода
- Р39.2 Внутриамниотическая инфекция плода, не классифицированная в других рубриках
- Р39.8 Другая уточненная инфекция, специфичная для перинатального периода
- Р39.9 Инфекция, специфичная для перинатального периода, неуточненная

TORCH-синдром, или TORCH-инфекции

- – это обобщенное название, используемое для обозначения группы внутриутробных инфекций (ВУИ).
- В основе термина, который предложил Andre J. Nahmias в 1971 г., лежит сокращение (по первым буквам) латинских названий наиболее часто верифицируемых врожденных инфекций.



Этиология ToRCH

- 1971 году ВОЗ выделил «TORCH – КОМПЛЕКС» - группа вирусных, бактериальных инфекций вызывающих стойкие структурные изменения..
- "TORCH", где
- T — *toxoplasmosis* (токсоплазмоз),
- O — *other* (другие инфекции, среди которых
 - **абсолютные** — сифилис, хламидиоз, энтеровирусы, гепатит А, В, гонорея, листериоз;
 - **вероятные** — корь, паротит
 - **гипотетические** — грипп А, лимфоцитарный хориоменингит, папилломавирусная инфекция),
- R — *rubella* (краснуха),
- C — *cytomegalia* (ЦМВ),
- H — *herpes* (герпесвирусная инфекция).



Синдром ToRCH проявления

- задержка внутриутробного развития;
- мертворождение;
- преждевременные роды;
- лихорадочные состояния в первые сутки жизни;
- ранняя или прологнированная или интенсивная желтуха;
- малая специфичность клинических проявлений;
- поражение ЦНС (микроцефалия, гидроцефалия, внутримозговые кальцификаты и другое), проявляющееся тяжелыми неврологическими нарушениями;
- кожные сыпи различного характера;
- синдром дыхательных расстройств;
- сердечнососудистая недостаточность;
- гепатоспленомегалия;
- малые аномалии развития (стигмы дисэмбриогенеза).



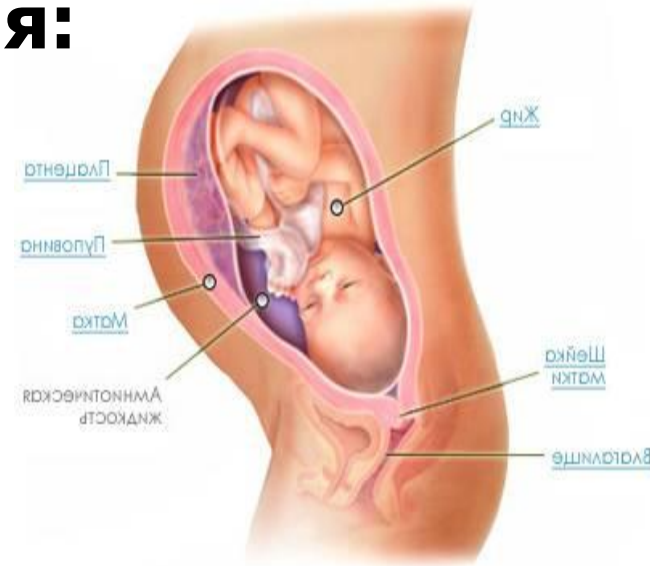
Перинатальные инфекции бывают:

1. В зависимости от пути инфицирования:

- трансплацентарные / гематогенные;
- восходящие;
- контактные (часто разделяемого на интранатальный и трансмуральный);
- нисходящие.

2. В зависимости от возбудителя:

- бактериальные;
- вирусные;
- вызванные спирохетами;
- протозойные;
- смешанные



Исходы инфицирования для плода

- развитие инфекционного заболевания с возможными вариантами исхода;
- санация с приобретением иммунитета;
- носительство инфекционного агента с возможностью развития заболевания в будущем.

Таким образом, наличие инфекции у матери, инфекционного поражения последа и инфицирование плода **не означают** 100% развитие ВУИ у плода и новорождённого, однако риск его развития и тяжесть последствий - **очень высоки.**



**Путь
передачи**



**Вертикальный
(внутриутробная
инфекция)**

**Горизонтальный
(госпитальная инфекция)**

**Нисходящий путь
через маточные трубы**

*Воспалительный процесс в бр. полости
(хр. аппендицит, хр. холецистит, аднексит,
сальпингоофорит и т.д.)*

**Трансплацентарный
путь
(гематогенный)**



**Плацентарная недостаточность с
в/у инфицированием или
возникновением ВУИ**

**Восходящий
путь**

Хориоамнионит

Восходящий

путь

характерен для инфекции, передаваемой половым путем

бактерии, вирусы, простейшие, грибы проникают из нижних отделов половых путей (вагина, шейный канал) непосредственно в полость матки, к плоду или к плодным оболочкам, далее в околоплодные воды



бактерии
вирусы
простейшие
грибы

Особенность восходящей инфекции - экссудативная форма воспалительной реакции

**I триместр: острый или латентный
эндомиометрит, но не проникает к плодному
яйцу**

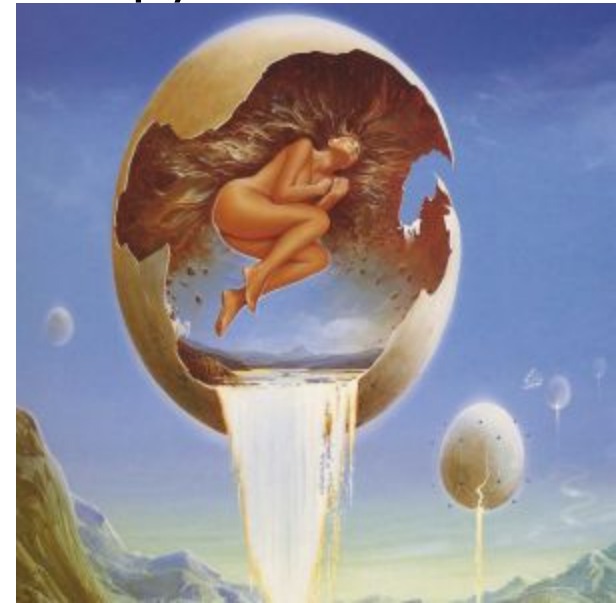
иммунное отторжение

**прогрессирование
беременности**

**Неразвивающаяся
беременность**

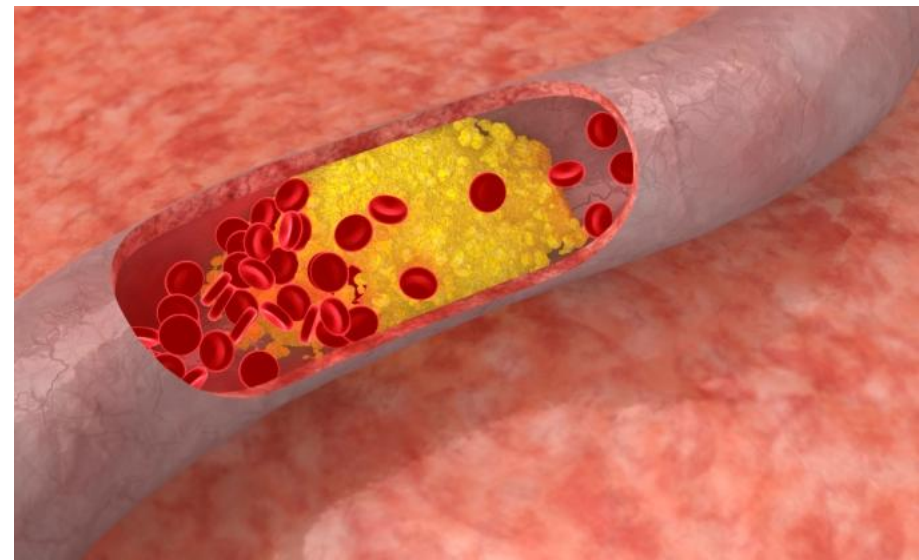
Патогенез инфицирования через околоплодные воды

- При заражении через околоплодные воды, инфекционный агент попадает к плоду при заглатывании и аспирации инфицированных вод, контактно через слизистые оболочки глаз, ушей, носовых ходов, кожу плода, с последующим преодолением возбудителем тканевых барьеров
- Околоплодные воды колонизируются **трансмембранально**, т.е. через околоплодные оболочки (при эндометрите, плацентите по протяжению)
- Возможен восходящий путь инфицирования (из влагалища) или нисходящий (из маточных труб)



Патогенез гематогенного инфицирования

- Плод, инфицированный гематогенно, может реинфицироваться дополнительно через околоплодные воды
- Антенатально инфекционный агент попадает к плоду гематогенно, через венозный пупочный кровоток (диаплацентарно)



Восходящий

ПУТЬ
II, III триместры: из-за слияния decidua vera и decidua capsularis в единый комплекс (decidua parietalis) и тесного соединения с децидуальной оболочкой, полость матки становится полостью плодного пузыря, - инфекция с 14-16 нед беременности может непосредственно проникнуть к плоду из влагалища и из шейчного канала.



трансмембранное обсеменение околоплодных вод

Плод заглатывает инфицированные околоплодные воды

**Симптомом экссудативного
мембранита - многоводие**

мембранит, хориоамнионит, фуникулит, инфицирование плода

задержка роста и внутриутробные пороки развития, хроническая гипоксия, а в тяжелых случаях – гибель плода

Механизмы защиты плода от инфицирования

Факторы неспецифической резистентности

Механические барьеры

- слизистая оболочка шейки матки,
- сомкнутый внутренний зев матки,
- устья маточных труб,
- слизистая пробка в шейном канале

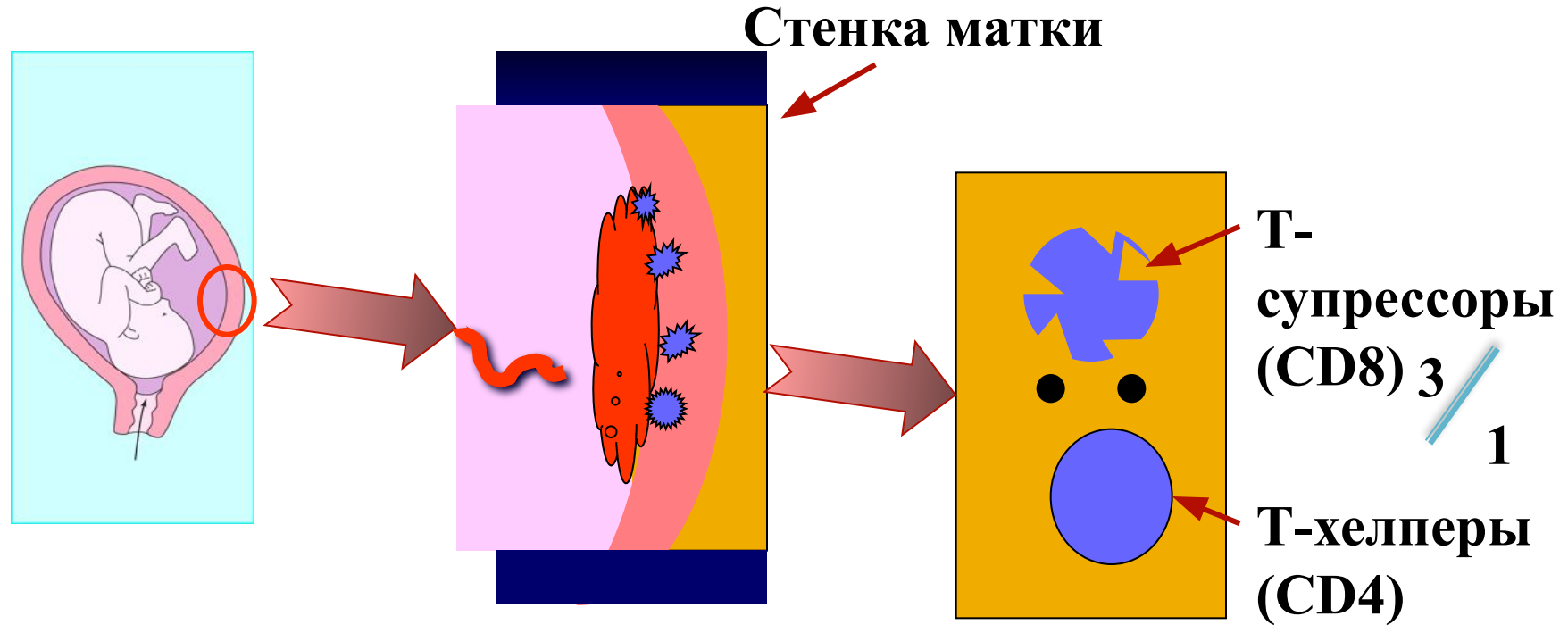
Специфический иммунитет со стороны материнского организма

Неспецифические факторы

- повышение температуры тела,
- увеличение содержания в крови кортикостероидов,
- увеличение синтеза лизоцима



Механизмы защиты плода от инфицирования



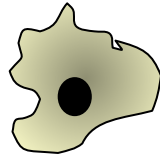
В децидуальной оболочке матки во время беременности преобладают Т-супрессоры (CD8) над Т-хелперами (CD4). Их соотношение примерно равно пропорции 3:1

Механизмы защиты плода от инфицирования

система гемостаза

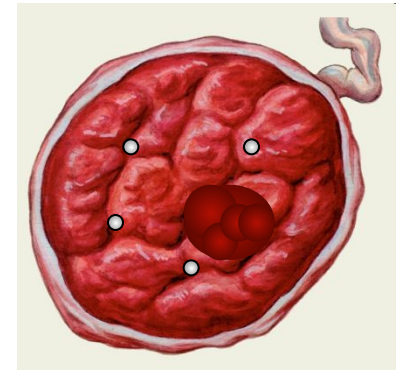
фагоцитарная система

МОНОЦИТЫ,
макрофаги,
гранулоциты



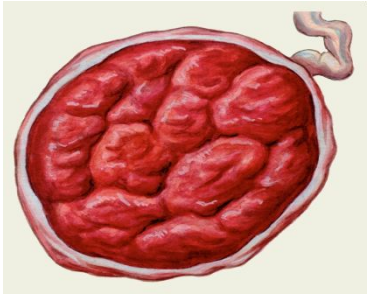
лимфокины
(интерлейкины,
интерфероны,
лейкотриены)

В участках
инфицирования
плаценты



стаз крови,
микротромбоз,
отложение
фибриноида

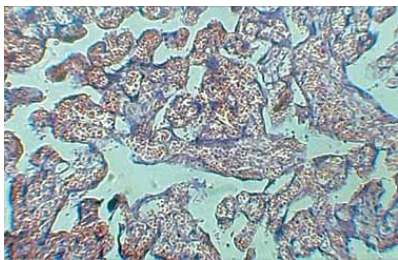
Механизмы защиты плода от инфицирования



Гематоплацентарный барьер

Независимо от характера возбудителя изменения в плаценте принципиально однотипны

- поражение стенок сосудов (утолщение, сужение просвета, облитерация)
- активация коагуляционного звена гемостаза (тромбоз)



Плацентит

лимфоидная,
плазматическая
лейкоцитарная
инфильтрация
якорных ворсин

нарушение
кровотока в
системе плацента -
плод

нарушение кровотока в системе мать - плацента

Плацентарная недостаточность

Иммунная система плода

Срок беременности	
3-8 нед	закладка клеток иммунной системы
5 нед	формируется вилочковая железа, печень, селезенка, лимфатические скопления по ходу сосудов
с 3-й недели развития в желточном мешке, а с 5 нед в печени	дифференцируются лимфоциты, тромбоциты, гранулоциты и моноциты; мигрируют в кровь, органы, ткани, в т.ч. вилочковую железу и костный мозг
13-14-ая нед	вилочковую железу заселяют незрелые лимфоциты; в течение 6-7 нед происходит их созревание
к 20-22-й нед	полная антигензависимая дифференцировка иммунокомпетентных клеток

Возможные механизмы повреждения мозга плода и нарушения развития при наличии внутриматочной инфекции (*адоптировано из: Intrauterine infection/inflammation during pregnancy and offspring brain damages: Possible mechanisms involved* M Huleihel, H Golan and M Hallak, 2004)



Методы выявления инфекции во время беременности

1. Клинический метод
2. УЗИ, доплерография, КТГ
3. Микробиологические и серологические исследования
4. ПЦР-диагностика, иммуноферментный анализ
5. Биопсия хориона, амниоцентез, кордоцентез
6. Клиническая оценка состояния новорожденного
7. Морфологическое исследование плаценты, данные аутопсии

ОБРАТИ ВНИМАНИЕ



Патоморфологические изменения плаценты

явления патологической незрелости ворсинчатого дерева

гиповаскуляризация терминальных ворсин

циркуляторные расстройства

инволютивно-дистрофические процессы

1-й триместр беременности

- На ранних этапах развития зародыша (**1–3 недели беременности**) из-за отсутствия механизмов взаимодействия инфекционного агента и плодного яйца реализации воспалительной реакции чаще всего не происходит.
- Контакт с инфекцией может закончиться альтернативным процессом и гибелью плодного яйца.
- Повреждение эмбриона инфекцией на **4–12 неделях** беременности связано с вирусной инфекцией, проникновением микроорганизмов через хорион.
- Плод еще не имеет защитных механизмов.
- Нарушение закладки органов и систем вызывает тератогенный и эмбриотоксический эффект



Инфицирование плода в I триместре беременности

Методы диагностики внутриутробного инфицирования в I триместре беременности

Клинические симптомы угрозы самопроизвольного выкидыша - боли внизу живота, повышение тонуса матки, слизисто-кровянистые выделения из половых путей.

При УЗИ - признаки локального тонуса миометрия и/или локальной отслойки хориона. Деформация плодного яйца; отсутствие сердцебиения у эмбриона или отсутствие самого эмбриона (анэмбриония)

Клинико-anamнестическое обследование для выявления урогенитальных заболеваний: кольпит, цистит, уретрит, цервицит, пиелонефрит и др.

Мазок-соскоб из влагалища, шейного и мочеиспускательного каналов с последующей микроскопией.

Использование методов прямой флюоресценции и/или ПЦР для выявления антигенов и антител

Определение иммуноглобулинов, свидетельствующих либо об остром инфекционном воспалении (IgM), либо о хроническом инфекционном процессе (IgG).

Косвенные признаки ВУИ (УЗД):

- повышенный локальный тонус матки;
- отслойка хориона;
- изменение формы плодного яйца (деформация);
- прогрессирование истмико-цервикальной недостаточности (функционального характера);
- гипоплазия хориона;
- увеличение или персистенция желточного мешка;
- несоответствие размеров эмбриона размерам полости плодного яйца (увеличение, уменьшение);
- отсутствие редукции хорионической полости.



2-й триместр беременности

- Инфекционные фетопатии возникают с 16-й недели, когда происходит генерализация инфекции у плода.
- Могут возникать такие пороки развития, как фиброэластоз эндокарда, поликистоз легких, микро- и гидроцефалия (ранние фетопатии)
- Большой риск проникновения инфекционного агента восходящим путем от матери к плоду, минуя децидуальную оболочку матки, но повреждая амнион и хориальную оболочку плода
- Частым признаком воспаления плодных оболочек является многоводие
- При проникновении инфекции к плоду возникает генерализация заболевания и особо тяжелые повреждения структур мозга (менингит, энцефалит, гидроцефалия, кисты мозга)
- Обнаружение IgM в крови плода свидетельствует об инфицировании плода, так как иммуноглобулины этого класса материнского происхождения не проникают через плацентарный барьер

•Инфицирование плода во II триместре

беременности

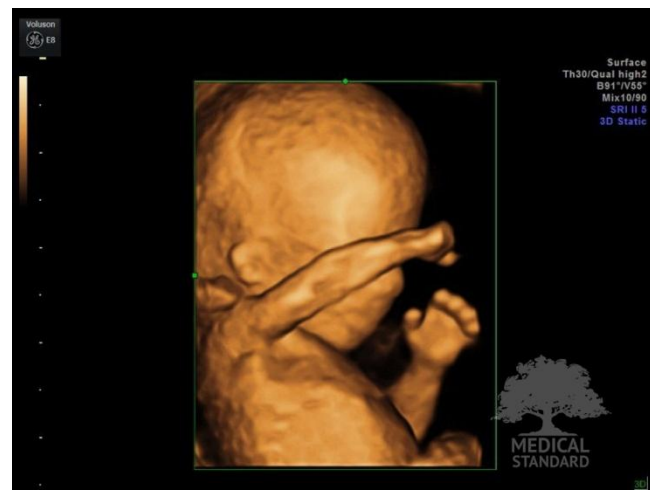
Признаки ВУИ

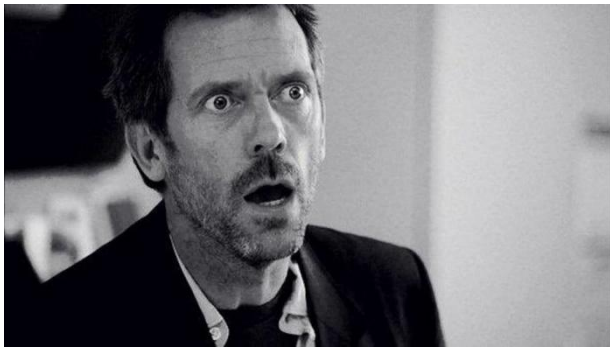
- ЗВУР
- многоводие
- увеличение размеров живота (увеличение печени)
- локальные признаки повреждения отдельных органов (кисты, кальцификаты)
- Ультразвуковые признаки воспаления плаценты:
 - увеличение ее толщины
 - запоздалое созревание, не соответствующее гестационному сроку



3-й триместр беременности

- плод реагирует на внедрение возбудителя локальной реакцией.
- Могут возникнуть энцефалит, гепатит, пневмония, интерстициальный нефрит.
- Влияние вирусов чаще всего проявляется признаками незрелости, дисэмбриогенетическими стигмами, затяжным адаптационным периодом, значительной потерей массы тела в раннем постнатальном периоде.





Инфицирование плода в III триместре беременности

УЗИ признаки

1. фетоплацентарная недостаточность
2. ЗВУР плода
3. Признаки гипоксии плода
4. многоводие или маловодие
5. неиммунная водянка плода
6. увеличение или уменьшение толщины плаценты,
7. наличие патологических включений плаценты
8. контрастирование базальной пластинки
9. наличие взвеси в околоплодных водах
10. кальцификаты в печени и селезенке и головном мозге плода
11. поликистоз легких, почек плода
12. экзогенные фиброзные включения на папиллярных мышцах и створках клапанов сердца плода
13. расширение петель кишечника плода (гипоксия, энтерит)

Подготовка к беременности

Прегравидальная подготовка является ключом к обеспечению безопасного материнства

*«Praestat cautela
quam medela»*

**Предотвращение
лучше, чем
исправление**



Установление факта инфицирования

- Факторы риска инфицирования беременной и плода
- Подтверждение инфицирования матери
- Установление неэффективности маточно-плацентарного барьера
- Подтверждение инфицирования плода и/или новорожденного
- Идентичность инфекционных агентов матери и ребенка



Факторы риска инфицирования беременной и плода

- Факторы неспецифического риска рождения детей с ВУИ
- Тщательный эпиданамнез беременной женщины
- Факторы специфического риска



Факторы неспецифического риска рождения детей с ВУИ

- Экстрагенитальные заболевания матери
- Воспалительные заболевания органов малого таза
- Фетоплацентарная недостаточность
- СЗРП по УЗИ
- Хроническая внутриутробная гипоксия
- Эрозия шейки матки
- Угроза прерывания беременности
- Фетальная или неонатальная смерть сиблингов или их серьезное заболевание
- Паритет беременности
- Гестоз беременности
- Бактериальный вагиноз
- Неадекватный мониторинг беременности



Факторы специфического риска для хламидиоза

- Молодой возраст
- Городские жители
- Раннее начало половой жизни
- Длительный стаж половой жизни
- Употребление пероральных контрацептивов
- Бесплодие
- ЗППП
- Слизистые и гнойные выделения из шейного канала, легкие дизурические явления, лейкоциты в шейном секрете и моче
- Негонококковые уретриты у мужчин



Факторы специфического риска токсоплазмоза

- Сельские жители эндемичных районов
- Нарушение гигиены питания
- Головная боль, небольшая лихорадка, локальный лимфаденит
- Легкий миозит
- Гепатомегалия и спленомегалия редко
- Экзантема



Факторы специфического риска ВПГ

- Генитальный герпес у матери незадолго до родов
- Рецидивирующий герпес в семье



Факторы специфического риска ЦМВИ

- Контакт беременной с детьми до трех лет, посещающими детские коллективы
- Возрастная беременная
- Низкий социальный статус
- Высокий уровень сексуальной активности
- Иммунодефицит
- Мононуклеозоподобное заболевание



Факторы специфического риска для краснухи

- Отсутствие антител к краснухе
- ОРВИ во время беременности
- Сыпь типичная для краснухи и связанное с ней легкое недомогание перед её появлением у любого члена семьи контактирующего с беременной
- Лимфаденопатия



Факторы специфического риска Энтеровирусной инфекции

- Герпангина у матери
- Эпидемическая миалгия
- Серозный менингит
- Миелиты и энцефалиты
- Перикардиты и миокардиты
- Инфекционная экзантема
- Малая болезнь
- ОРВИ
- Энтеровирусная диарея



Подтверждение факта развития инфекционной болезни

- Синдром ToRCH
- Синдром системной воспалительной реакции вплоть до полиорганной недостаточности
- Локальные проявления
- Повышение IgM с первых суток жизни, АТ класса IgM
- Повышение ИЛ-6 >100 пкг/мл и КСФ >280 пгр/мл в первые 12 часов жизни в плазме крови
- Повышение TNF- α в сыворотке крови >60 пг/мл и в ликворе >350 пг/мл



Признаки	Врожденный сифилис	Токсоплазмоз (генерализованный)	ЦМВИ	Синдром краснухи
Желтуха	+++	+++	+++	+
Анемия	++++	+++	++	++
Тромбоцитопения	++	+	+++	+++
Гепатомегалия	++++	+++	++++	++
Спленомегалия	++++	++++	++++	++
Пурпура	++	+	+++	+++
Сыпь	+	+	0	+
Хориоретинит	+	+++	+	+
Внутричерепные кальцификаты	0	+	+++	0
Генерализованные отеки	++	+	+	0

Признаки	Врожденный сифилис	Токсоплазмоз (генерализованный)	ЦМВИ	Синдром краснухи
Другие признаки	Кожно-слизистые поражения, периостит, сопение, положительные серологические реакции	Судороги, микроцефалия, гидроцефалия, лимфаденопатия	Пневмония; клетки с цитомегаловирусными включениями в моче	Катаракта, глаукома, поражения сердца, глухота, микроцефалия, гидроцефалия, поражения костей

Примечание: 0 - признак не упоминается;

+ - признак присутствует приблизительно в 1-25% случаев;

++ - признак присутствует приблизительно в 26-50% случаев;

+++ - признак присутствует приблизительно в 51-75%

случаев.

Синдром системной воспалительной реакции

- Отсутствие рефлекса сосания, Моро, акустического мигания
- Респираторные расстройства
- Нестабильность гемодинамики
- Термолабильность
- Воспалительные изменения крови
- Снижение толерантности к энтеральному питанию
- Признаки гиперметаболизма



Поражения ЦНС

- Наружная гидроцефалия
- Перивентрикулярная лейкомаляция
- Субэпендимальные кисты боковых желудочков мозга
- Гиперэхогенность базальных ядер
- Диффузное повышение эхогенности паренхимы мозга
- Синдром «падающего снега»
- Атрофия мозга



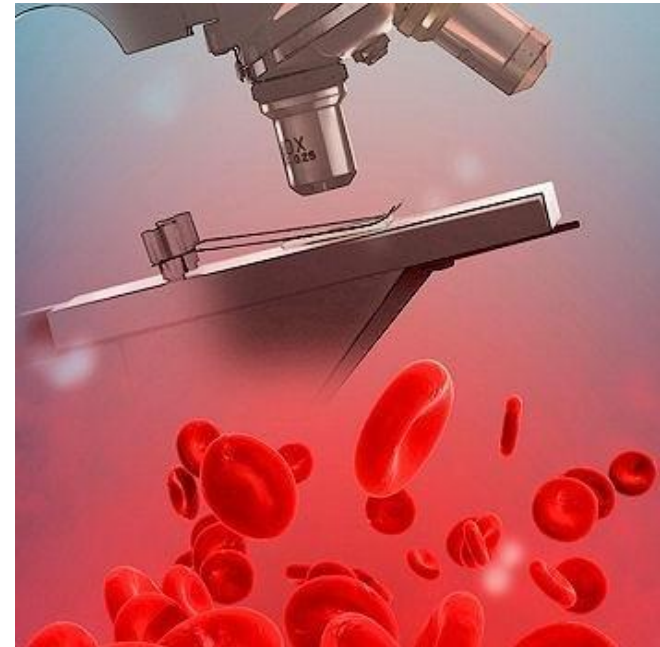
Дыхательные расстройства

- Периодическое дыхание
- Центральное, обструктивное или смешанное апноэ
- СДР
- Интерстициальная, очаговая или аспирационная пневмония



Изменения крови

- Лейкоцитоз $> 17 \times 10^9 / \text{л}$, палочкоядерных л. $> 10\%$
- СОЭ > 10
- Тромбоцитопения $< 170 \times 10^9 / \text{л}$



Признаки гиперметаболизма

- Рост зависимости от кислорода в следствии повышенной потребности в кислороде
- Метаболический ацидоз
- Гиперлактатемия
- Снижение толерантности к глюкозе



ХЛАМИДИОЗ

Chlamidia trachomatis

Chlamidia pneumonia

Chlamidia pecorum

Chlamidia psitacci.

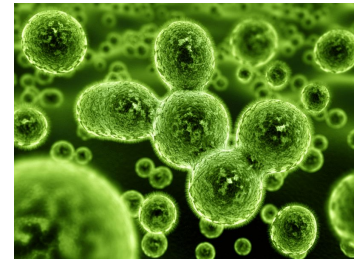
Хламидии являются облигатными внутриклеточными паразитами и имеют вид мелких грамотрицательных кокков.

Это неподвижные сферические (диаметром 0,2 – 0,15 мкм) паразитические микроорганизмы, которые напоминают бактерии, но, как и вирусы, неспособные к размножению вне клетки хозяина.

Хламидии содержат РНК и ДНК и синтезируют свой собственный ДНК-протеин, имеют цитоплазматическую мембрану и клеточную стенку.

Рибосомы хламидий сходны с рибосомами грамотрицательных бактерий, потому их классифицируют как бактерии, однако метаболизм хламидий обеспечивается за счет жизнедеятельности клеток хозяина.

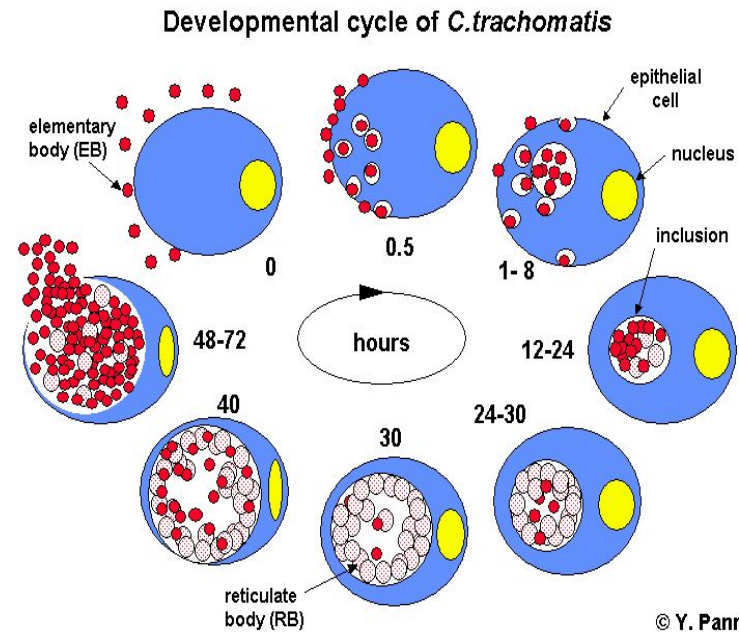
Таким образом, хламидии считаются облигатными паразитами.



Жизнедеятельность хламидий осуществляется за счет двух стадий жизненного цикла: инфекционных внеклеточных форм и неинфекционных внутриклеточных форм.

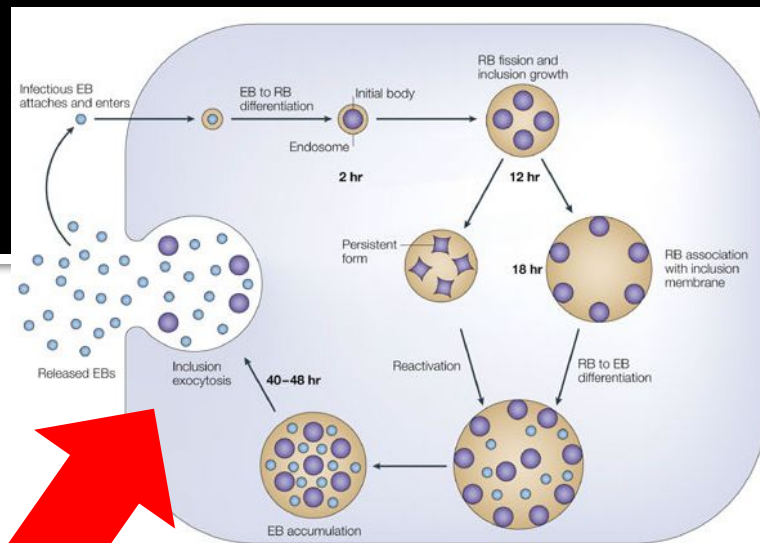
Элементарные (инфекционные) тельца инфицируют главным образом клетки цилиндрического эпителия, после чего реструктурируются с образованием метаболически активных ретикулярных телец и, пройдя стадию промежуточных форм, замещаются элементарными тельцами.

Полный цикл репродукции хламидий равен 48 – 72 ч.

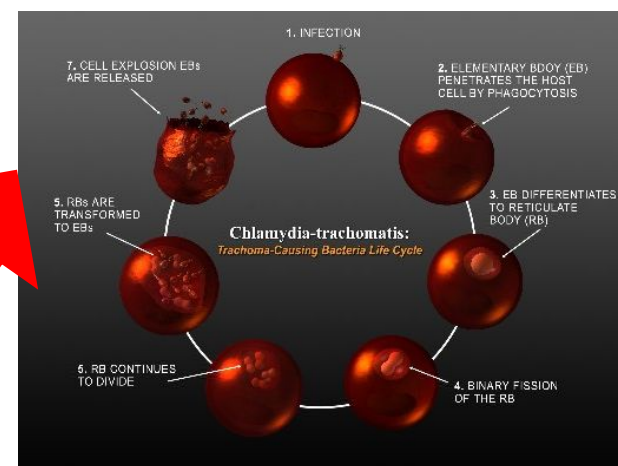


ХЛАМИДИОЗ

- ЭТ внедряются в клетку хозяина путем фагоцитоза, используя для роста и размножения клеточную АТФ. В клетке может одновременно оказаться несколько ЭТ, то есть микроколоний хламидий.
- Через 6-8 часов ЭТ через промежуточные тельца превращаются в РТ, которые делятся. Дочерние РТ преобразуются в промежуточные и далее вновь в ЭТ нового поколения. Вновь образованные ЭТ заполняют клетку и разрушают ее.
- Каждый цикл длится 48-72 часа.



Nature Reviews | Immunology



Хламидийная инфекция

- Однако под влиянием ряда факторов, таких как **низкий уровень γ -интерферона, неадекватная терапия, цикл может задерживаться в репродуктивной фазе на несколько месяцев.**
- Лечение антибиотиками эффективно только в **репродуктивной фазе** развития хламидий (на стадии ретикулярных телец).
- При неадекватной реакции иммунной системы, воздействии неадекватных доз антибиотиков хламидии могут **трансформироваться в L-формы**, которые обладают очень слабыми иммуногенными свойствами.
- Это приводит к длительной персистенции возбудителя в организме. L-формы хламидий нечувствительны к действию антибиотиков, так как в неразвивающихся РТ приостанавливаются метаболические процессы.

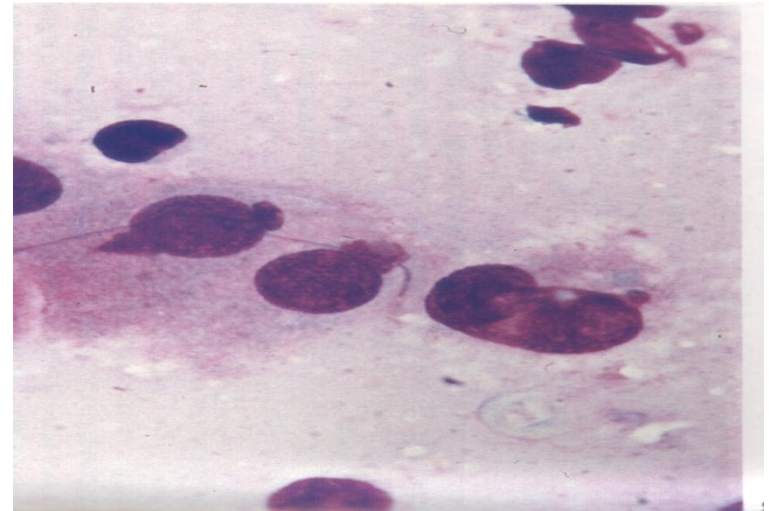
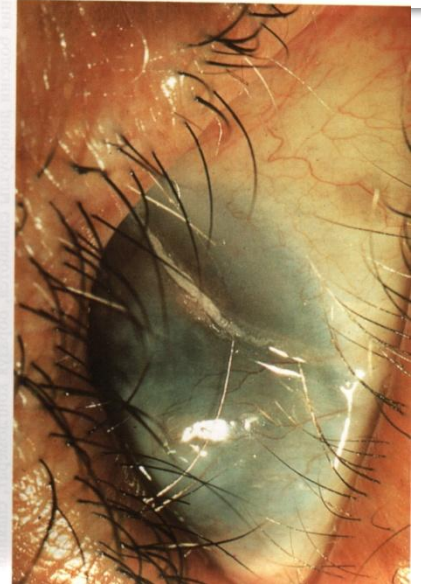
Клинические проявления

- Неврологические симптомы (гидроцефалия, лептоменингит)
- Дыхательные нарушения (ринит, интерстициальная пневмония)
- Сердечно - сосудистые расстройства
- Отечный и геморрагический синдром
- Офтальмопатия (конъюнктивит, увеит, офтальмит)
- Длительная и выраженная желтуха

Диагностика

- Холодовая агглютинация крови
- Иммунограмма
- АТ класса IgM и IgA в любых титрах (острая инфекция), нарастающий титр в 4 раза с диагностическим 1:64 АТ IgG (перенесенная). IgG в титре 1:128 персистирующая и хроническая.
- ПЦР, ДНК-зондовая диагностика

Хламидийный конъюнктивит

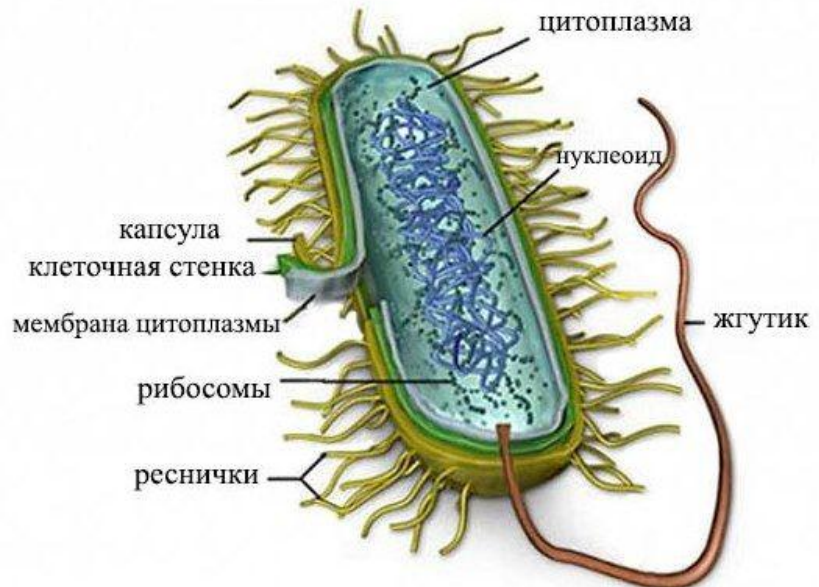


Лечение хламидиоза

- Согласно российскому руководству при хламидийной инфекции у беременных препаратами выбора служат:
- азитромицин — 1,0 г однократно;
- эритромицин — по 500 мг 4 раза в день в течение 7 дней;
- джозамицин — по 750 мг 2 раза в сутки 7 дней;
- амоксициллин — по 500 мг 3 раза в сутки 7 дней.

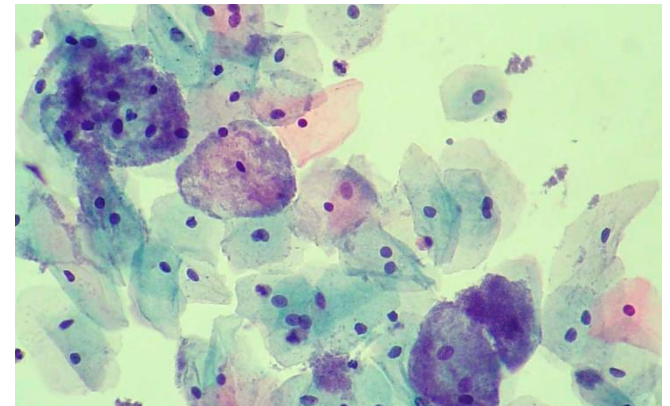
Показания к обследованию на *M.genitalium*

- Воспалительные процессы в органах нижнего отдела мочеполовой системы
- Наличие осложнений (ВЗОМТ, бесплодие)
- Обследование полового партнера пациента с *M.genitalium*
- При смене партнера без использования презерватива
- Обследование при планировании и во время беременности



Показания к обследованию на другие виды микоплазм

1. Наличие клинико-лабораторных признаков воспалительных процессов в органах мочеполовой системы **при отсутствии** патогенных микроорганизмов
 2. Отягощенный акушерско-гинекологический анамнез (невынашивание беременности, бесплодие, перинатальные потери и др.)
- Осложненное течение настоящей беременности, предполагающее возможное инфицирование плода



Методы лабораторной идентификации генитальных микоплазм

1. Культуральный метод

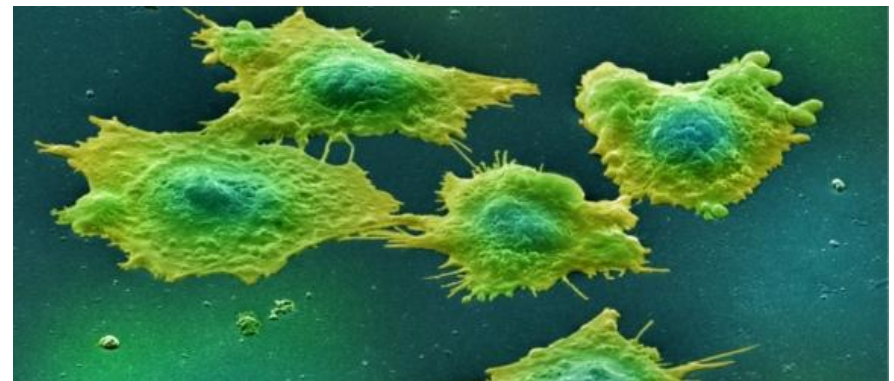
Возможность оценить количественное содержание микоплазм в исследуемом материале

! Диагностическое значение имеет только концентрация более 10^4 мт/г или мл

2. Молекулярно-биологические методы

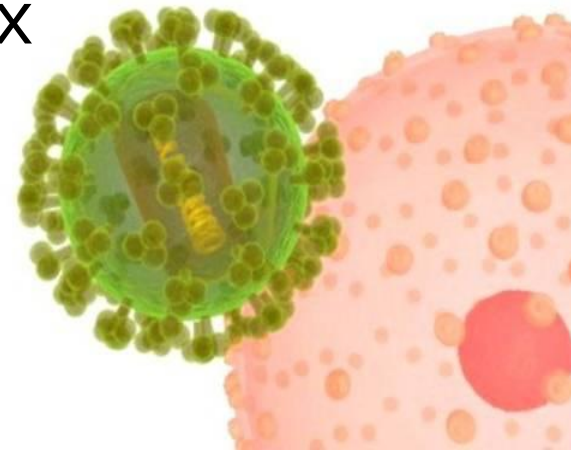
ПЦР – *M.genitalium*

ПЦР в реальном времени – для других микоплазм



Антимикробная терапия во время беременности

- Исключить ятрогению при лечении условно патогенной флоры без признаков заболевания, при рутинном назначении препаратов метронидазола, индукторов интерферона во время беременности
- Дифференцированный подход к применению местных и системных антимикробных препаратов

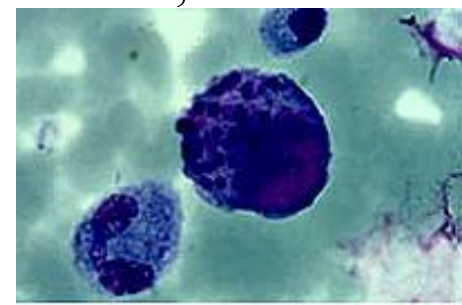


БЕРЕМЕННОСТЬ И ЦИТОМЕГАЛОВИРУСНАЯ ИНФЕКЦИЯ

Цитомегаловирус Возбудитель – *Cytomegalovirus hominis* ДНК-содержащий вирус семейства *Herpesviridae*, подсемейства *Betaherpesviridae*.

Цитомегаловирус не устойчив во внешней среде, быстро инактивируется, имеет вирион сферической двадцатигранной формы. Размер вириона 150-300 нм, плотность 1,27, он содержит 705 белков

Цитомегаловирус состоит из четырех структурных элементов: непрозрачной для электронов сердцевины, окружающего ее капсида, ассиметрично расположенного вокруг капсида плотного материала и наружной мембраны. Наиболее интенсивно цитомегаловирус размножается в культурах фибробластов и действует цитопатически с образованием гигантских клеток с типичными внутриядерными и цитоплазматическими включениями, от которых вирус и получил свое название



Согласно классификации, предложенной Международным комитетом по таксономии вирусов (1995), цитомегаловирус (ЦМВ) относится к группе «Human Herpesvirus-5».

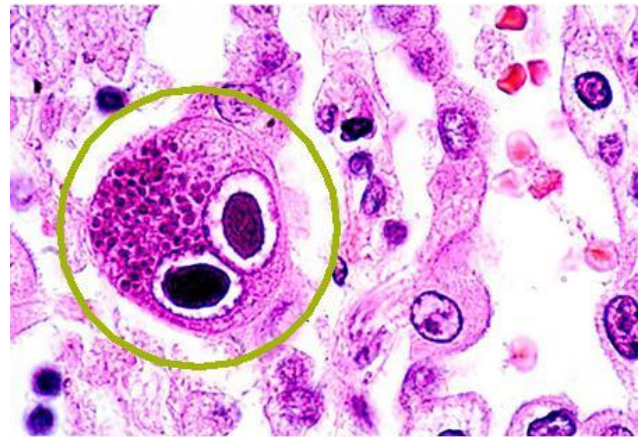
Эпидемиология

- **ЦМВИ** - широко распространена в человеческой популяции. В разных странах уровень серопозитивности населения к ЦМВ, в зависимости от возраста, социального статуса, уровня материального благополучия и сексуальной активности, составляет от 20 до 95%.
- Уровень серопозитивности среди беременных женщин, в зависимости от их возраста и социально-материального статуса, составляет 42,6-94,5%.
- В то же время реальная частота врожденной ЦМВИ среди новорожденных детей не превышает 0,2-2,5%.
- Частота первичной ЦМВ-инфекции у женщин во время беременности не превышает 1%.

Беременность и цитомегаловирусная инфекция

Вертикальная передача при первичной ЦМВ-инфекции - 30-50%, при вторичной - 2%, пути вертикальной передачи - антенатальный (трансплацентарно, восходящий путь), интранатальный (восходящий путь), постнатальный (с грудным молоком).

Влияние на плод - у 90% новорожденных симптоматика на момент рождения отсутствует, в дальнейшем у 5-20% выявляют глухоту и другие поражения органов чувств.



Клиника

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЦИТОМЕГАЛОВИРУСНАЯ ИНФЕКЦИЯ

- чаще бессимптомное течение
- у некоторых оно проявляется в виде гриппоподобного или мононуклеозоподобного синдрома.
- Сочетание гриппоподобного синдрома с лимфаденопатией и гепатоспленомегалией у беременных женщин всегда подозрительно в отношении первичной ЦМВ-инфекции.



Типичные симптомокомплексы ЦМВИ

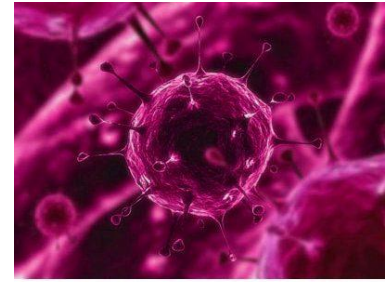
- Тромбоцитопеническая пурпура (76%),
- Желтуха (67%),
- Гепатоспленомегалия (60%),
- Микроцефалия (53%),
- Гипотрофия (50%),
- Недоношенность (34%),
- Гепатит (20%),
- Энцефалит,
- Хориоретинит



БЕРЕМЕННОСТЬ И ЦИТОМЕГАЛОВИРУСНАЯ ИНФЕКЦИЯ

Диагностика

Скрининговые обследования на ЦМВ-антитела.



Цитомегаловирусная инфекция - что это?

У серонегативных женщин с симптомами первичной инфекции проводят повторные исследования через 3-4 нед для подтверждения сероконверсии.

При подозрении на внутриутробное инфицирование в I триместре у беременных с первичной инфекцией в 20-22 нед может быть произведен амниоцентез для подтверждения диагноза (ПЦР на ЦМВ) и кордоцентез с целью выявления IgM у плода

Для подтверждения диагноза врожденной ЦМВ-инфекции необходимо исследовать пуповинную кровь новорожденного на наличие ЦМВ в крови, а также определить титр антител (IgM, IgG) к ЦМВ и сравнить с таковым у матери.

При выявлении у ребенка ЦМВ либо антител класса М, а также превышении антител класса G у матери следует диагностировать неонатальную ЦМВ-инфекцию.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЦИТОМЕГАЛОВИРУСНАЯ ИНФЕКЦИЯ

Информация об иммунном ответе плода на внутриутробную инфекцию ограничена.

При сроке 15-20 нед уже имеются защитные клеточные реакции.

Образование вирусспецифичных IgM-антител возможно с 10-13 нед, IgG - с 16 нед, IgA - с 30 нед.

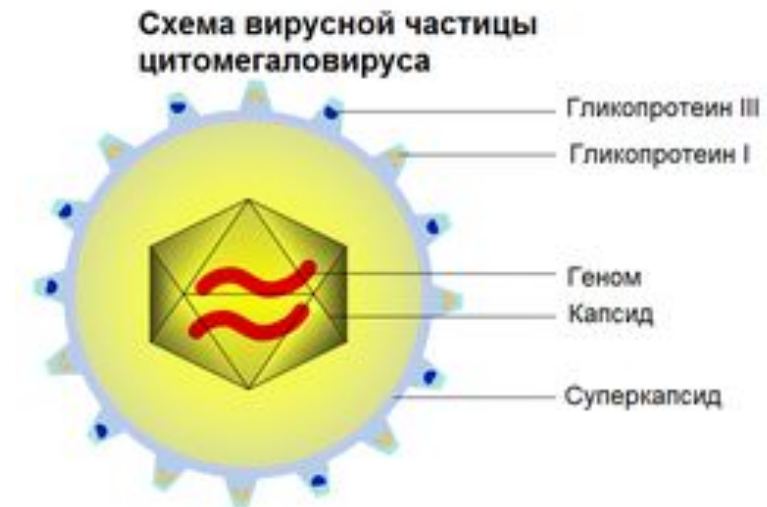
У новорожденных с ЦМВ-инфекцией вирус выделяется с мочой и из зева в течение многих месяцев.

Образование IgM происходит только в 60-70% случаев ВУИ.

Риск внутриутробного заражения при первичной инфекции у матери составляет 40%, при реактивации инфекции - 2%. При этом у 10% пренатально инфицированных новорожденных наблюдается тяжелая симптоматика: микроцефалия, умственная отсталость, хориоретинит, глухота, внутричерепные кальцификаты и гепатоспленомегалия

Особенности диагностики

1. выделение ЦМВ в высоких титрах **с мочой и слюной**, что позволяет легко и быстро обнаружить заболевание с помощью вирусологического исследования. Для выявления вируса необходимо собрать слюну в емкость с культуральной средой.
2. Мочу и другие биологические жидкости посылают в лабораторию на льду (при температуре 0-4 °С). Замораживание собранного материала приводит к инаktivации вируса.



Особенности диагностики продолжение

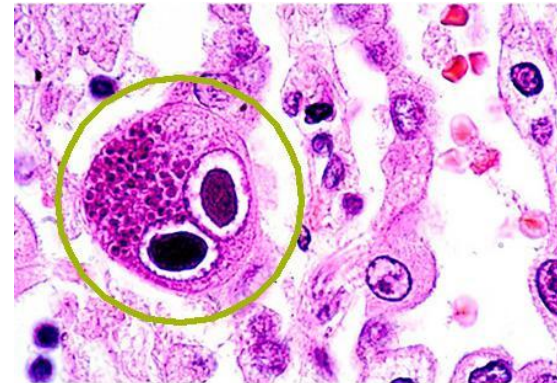
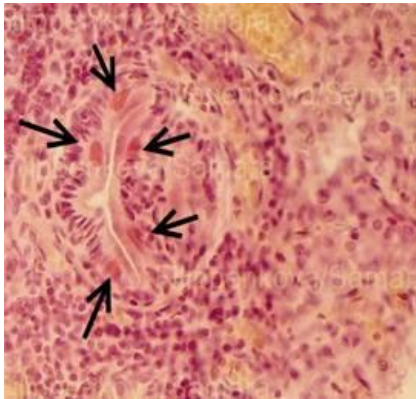
- Диагностическое значение имеет также определение специфических IgM к ЦМВ в сыворотке пуповинной и периферической крови новорожденного с помощью ИФА.
- Наличие стабильных высоких титров специфических анти-цитомегаловирусных антитела класса IgG в возрасте 6-12 недель ретроспективно подтверждает диагноз врожденной ЦМВИ.



Особенности диагностики

продолжение

- Частицы вируса могут быть обнаружены при электронной микроскопии слюны, осадка мочи или биоптата печени. При цитологическом исследовании осадка мочи или тканей печени в ряде случаев можно определить типичные гигантские клетки с включениями ("совиный глаз").



- Для обнаружения ДНК вируса используют ПЦР как качественное исследование, обеспечивающее максимальную чувствительность, и количественное определение концентрации вируса в цельной крови (определение вирусной нагрузки). Нецелесообразно выполнять количественное определение ЦМВ в другом биологическом материале (моча, буккальный соскоб, спинномозговая жидкость).

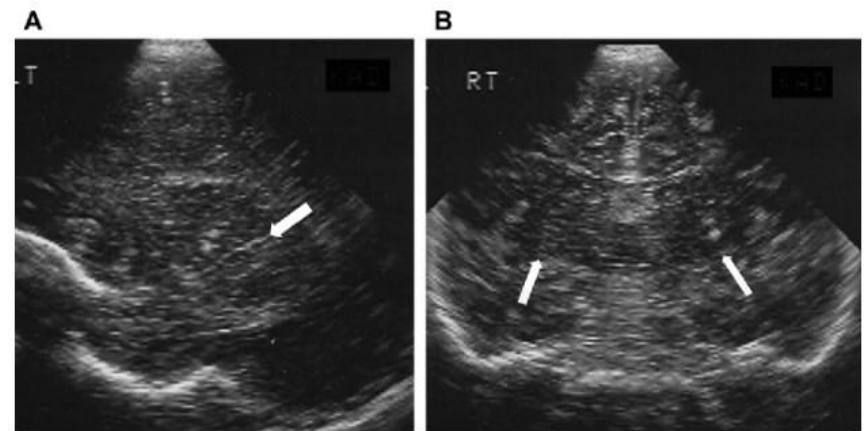
Особенности диагностики

продолжение

Для установления степени тяжести ЦМВИ необходимо провести

дополнительные диагностические исследования:

- нейросонографию,
- рентгенографию черепа
- компьютерную томографию (КТ) (для выявления внутричерепных кальцификатов),
- рентгенографию трубчатых костей и грудной клетки,
- биохимическое исследование функций печени.

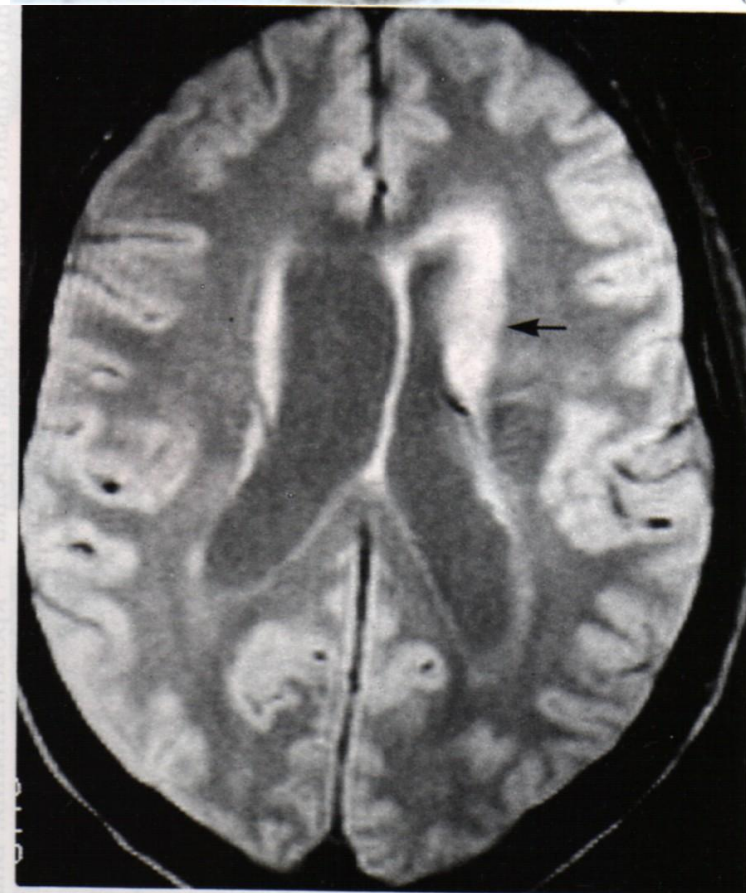
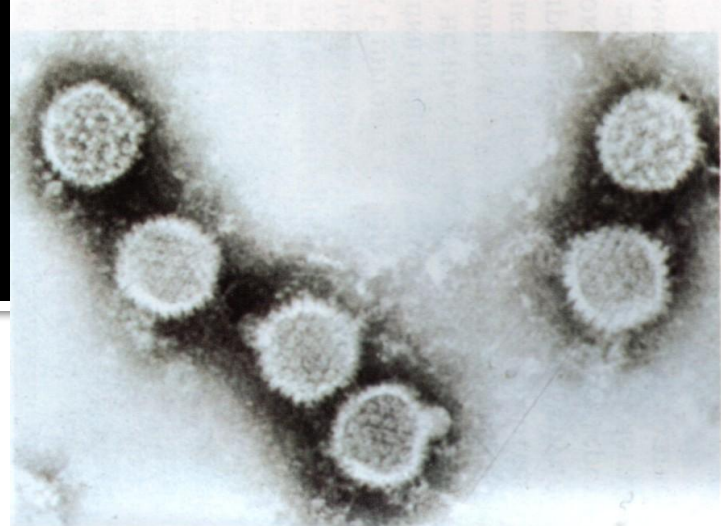


ЦМВ энцефалит

В настоящее время проводят исследования по оценке клинической эффективности лечения врожденной ЦМВИ препаратами интерферонов α .

Данных их сравнительных многоцентровых исследований пока нет, поэтому рекомендации по применению отечественного препарата интерферона альфа-2 для лечения следует рассматривать как предварительные.

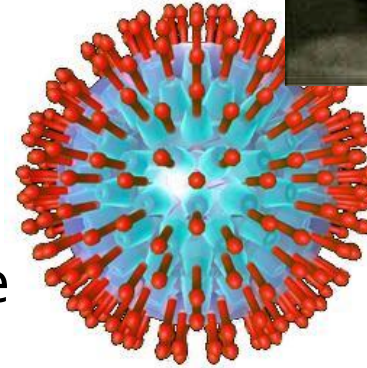
Поскольку при врожденной неонатальной ЦМВИ возможно развитие глухоты, у больных детей нужно исследовать состояние органа слуха методом слуховых вызванных потенциалов.



Аntenатальная профилактика и лечение ЦМВИ

- В последние годы для лечения тяжелых форм врожденной ЦМВИ в ряде стран с определенным успехом используют **ганцикловир**. Однако в связи с отсутствием регистрационного разрешения **Фармкомитета РФ** на использование этого препарата у детей раннего возраста специфическую противовирусную химиотерапию врожденной ЦМВИ в нашей стране назначают только по жизненным показаниям, после заключения врачебного консилиума и письменного информированного согласия родителей.
- Для уменьшения виремии используют **препараты иммуноглобулина** для внутривенного введения (иммуноглобулин человека антицитомегаловирусный или поливалентные иммуноглобулины). Режим дозирования специфического антицитомегаловирусного иммуноглобулина для внутривенного введения составляет 1 мл/кг (100 МЕ/кг) с интервалом 48 часов. При этом в течение первых 10 мин введения скорость инфузии не должна превышать 0,08 мл/кг в час. Если нет клинических проявлений анафилаксии, скорость введения постепенно увеличивают до 0,8 мл/кг в час. Кратность введения зависит от динамики регресса клинических проявлений инфекции: обычно не менее 3-5 инфузий.

Неонатальный герпес



- Семейство **Herpesviridae**
- Подсемейство **Alphaherpesviridae**
- ВПГ-1 и ВПГ-2
- Размер от 120 нм до 200 нм. Состоят из трех основных компонентов: нуклеоида, капсида и липидсодержащей оболочки. Геном представлен линейной двухнитчатой ДНК с достаточно большой молекулярной массой и способен кодировать свыше 60 генных продуктов. В состав вирионов входят более 30 полипептидов.
- Частота неонатального герпеса по разным данным составляет от 1:2500 до 1: 60000 живорожденных.

Эпидемиология

- **Антитела к ВПГ 1,2** выявляются с частотой от 7 до 40% у взрослых.
- **ВПГ-1** является возбудителем лабиального герпеса
- **ВПГ-2** - возбудителем генитального герпеса
- Наиболее высокий риск развития герпетической инфекции у новорожденного ребенка наблюдается в случаях проявления генитального герпеса у беременной женщины незадолго до родов (в пределах 1 месяца).

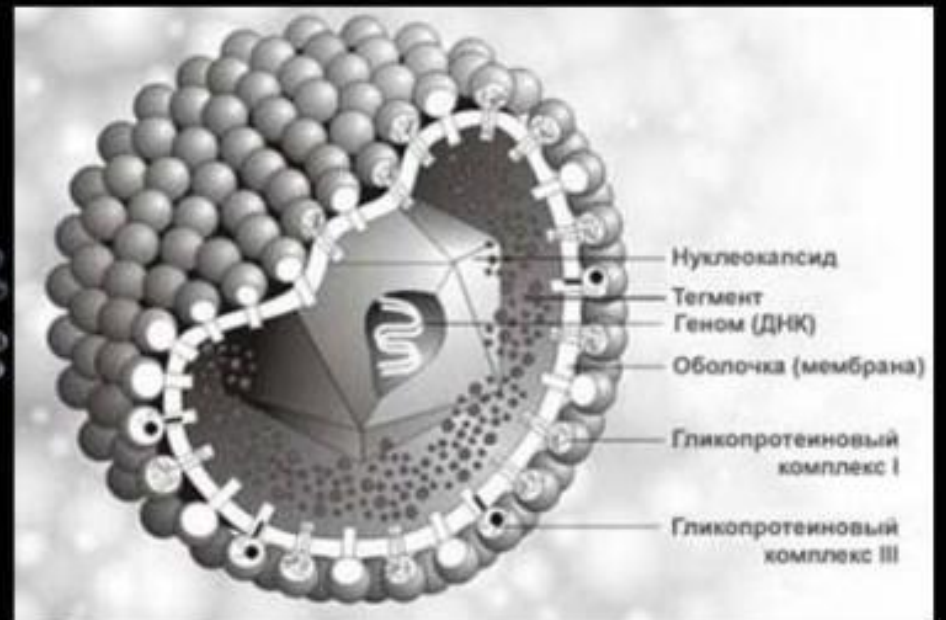
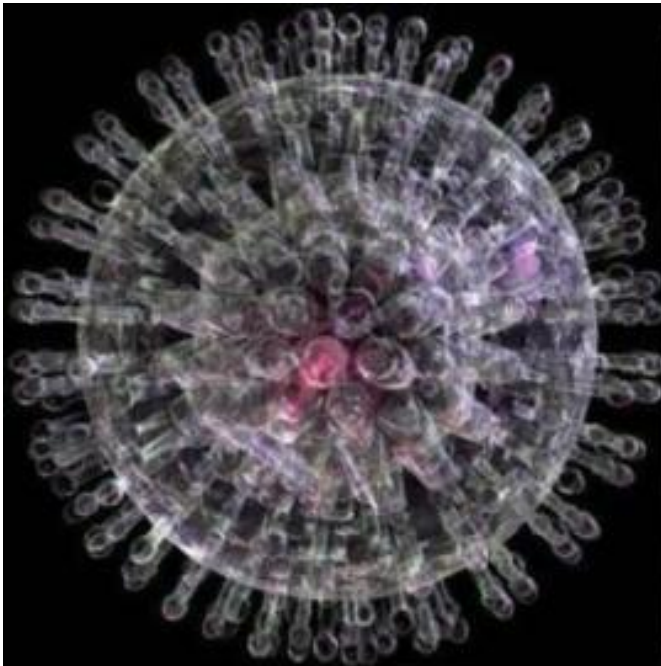


Патогенез

- Адсорбция вируса на клетку-мишень
- «Раздевание» от оболочек, попадание внутрь клетки
- В ядро проникает ДНК вируса, которая индуцирует продукцию нуклеиновых кислот и протеинов «дочерних» вирионов.
- Синтез вирусных белков в клетке начинается через 2 час после заражения, максимальное их количество накапливается через 8 час.
- Вирионы появляются через 10-15 часов. Через 18 часов эти вновь образовавшиеся вирионы покидают клетку. При прохождении через ядерную мембрану в эндоплазматический ретикулум он приобретает гликопротеи-нолипидную оболочку. Вирион является инфекционной формой ВПГ, обнаруживаемой внеклеточно. В инфицированных клетках вирус образует внутриядерные включения, вызывает слияние клеток, оказывает выраженное цитопатическое действие, проявляющееся в округлении и образовании многоядерных клеток. В процессе формирования латенции, проходя путь от внешнего везикулярного элемента к нервным клеткам регионарного ганглия, герпесвирусы трансформируются в безоболочечные частицы и в таком виде длительное время персистируют в нервных клетках. Для ВПГ характерна пожизненная персистенция в виде двунитчатых кольцевых форм ДНК в нейронах чувствительных ганглиев и в коже (в возникновении рецидива заболевания наибольшее значение имеют вирусы, сохраняющиеся в ганглиях).

Клиническая картина

- Локализованная форма
- Генерализованная форма
- Герпетическое поражение ЦНС



1. Локализованная форма



- С поражением кожи и слизистых рта и глаз встречается у 20-40% больных неонатальным герпесом
- Характеризуется наличием единичных или множественных везикулярных элементов на различных участках тела при отсутствии признаков системной воспалительной реакции, сгруппированные полусферической формы пузырьки размером 1,5-2 мм на фоне эритемы и отека.
- Чаще всего они появляются на 5-14 дни жизни. (При антенатальной инфекции эти элементы могут быть выявлены при рождении).
- При их разрыве образуются эрозии с гладким дном. На месте эрозий остается постепенно исчезающая эритема с буроватым оттенком и может быть нестойкая пигментация.
- В среднем процесс заживления длится 10-14 дней.



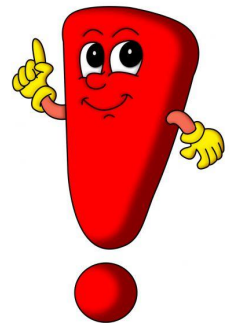
Поражения глаз



- Кератоконъюнктивит
- Увеит
- Хориоретинит
- Дисплазия ретины
- Осложнениями герпетической инфекции глаза является язва роговицы, атрофия зрительного нерва, слепота.

Течение

- При отсутствии специфического лечения у 50-70% новорожденных локализованная кожная форма может привести к генерализации процесса или поражению ЦНС.
- Локализованная кожная форма часто имеет рецидивирующее течение на 1-м году жизни.



2. Генерализованная форма

- Составляет от 20 до 50% случаев неонатального герпеса
- Начало болезни обычно проявляется на 5-10 день жизни, однако возможно более раннее проявление
- **Клинические симптомы неспецифичны и напоминают неонатальный сепсис:** отмечается прогрессирующее ухудшение клинического состояния ребенка (вялое сосание, срыгивания, повышение или снижение температуры тела, апноэ) выраженное нарушение микроциркуляции.



Генерализованная форма

- Характерным является вовлечение в патологический процесс печени и надпочечников.
- Спленомегалия
- Гипогликемия
- Гипербилирубинемия
- ДВС
- У 50-65% больных отмечаются симптомы герпетического менингоэнцефалита
- Специфические высыпания на коже и слизистых появляются на 2-8 дни от начала заболевания, однако у 20% новорожденных с генерализованной формой, кожных элементов не выявляется.

Герпетическое поражение ЦНС (менингоэнцефалит, энцефалит)



- Около 30% случаев
- Развитие клинических симптомов заболевания в большинстве случаев наблюдается на 2-3 неделе жизни

Симптомы заболевания

- Заболевание начинается с подъема температуры
- Вялости, чередующейся с эпизодами повышенной возбудимости, тремором
- Снижением аппетита
- Далее присоединяются рефрактерные фокальные и генерализованные судороги
- Ликвор в начале может быть нормальным, затем обнаруживается увеличение содержания белка и цитоз, лимфоцитарный или смешанный
- У 40-60% больных отсутствуют специфические герпетические высыпания на коже и слизистых

Диагностика герпетической инфекции

1. Соскоб стенки везикул, поврежденных участков кожи и слизистых оболочек исследуют с помощью микроскопии (в мазке по Тцанку выявляют гигантские многоядерные клетки) или прямым иммунофлюоресцентным методом для обнаружения антигенов вируса простого герпеса;
2. исследование крови, ликвора, содержимого везикул, а также мазков из зева и глаз;
3. обследование матери на наличие вагинальных, цервикальных или других герпетических повреждений (посевы следует проводить даже при отсутствии клинической картины);
4. если у новорожденного возникает генерализованная инфекция неясной этиологии, когда нет эффекта от целенаправленной антибактериальной терапии, необходима дифференциальная диагностика между сепсисом и генерализованной герпетической инфекцией.
5. Определение содержания противогерпетических антител у матери не имеет диагностического и прогностического значения для оценки риска развития инфекции у новорожденного.

Лечение врожденной ВПГ инфекции

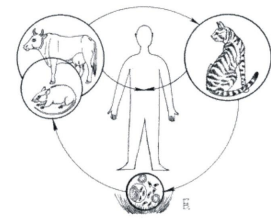
- Согласно рекомендациям Российской ассоциации специалистов перинатальной медицины (2002), при **изолированном поражении кожи ацикловир** применяют в дозе 45 мг/кг в сутки, разделенной на 3 введения (по 15 мг/кг каждые 8 ч) в виде медленной инфузии в течение 10-14 дней. Многоцентровые исследования, проведенные в последние годы, доказывают целесообразность использования при локализованном герпесе такой же дозы, как и при генерализованной форме.
- При **генерализованной форме, герпетическом поражении ЦНС** или **офтальмогерпесе** дозу ацикловира увеличивают до 60 мг/кг в сутки (по 20 мг/кг каждые 8 ч). Длительность лечения составляет 14-21 день. При офтальмогерпесе одновременно с парентеральным введением целесообразно использовать глазную мазь, содержащую ацикловир.

Исходы неонатального герпеса

- При раннем назначении антивирусной терапии летальность при генерализованных формах инфекции составляет менее 50% (тогда как при отсутствии специфического лечения - 90%);
- при менингоэнцефалитах -14%, частота неврологических осложнений составляет от 10 до 43%,
- рецидивы кожных проявлений в первые 6 месяцев наблюдаются у 46% детей.



Беременность и токсоплазмоз



Возбудитель - *Toxoplasma gondii*. Внутриклеточный паразит из класса Sporozoa, основным хозяином которого являются животные семейства кошачьих

Инфицированность от 10-37% в возрасте 10-20 лет

До 60-80% к 50-60-летнему возрасту

В клетках кишечника кошек происходит половое размножение паразита с образованием ооцист

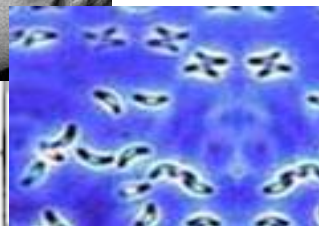


- После созревания ооцита в земле (около недели) попадают алиментарным путем в кишечник промежуточных хозяев - различных млекопитающих, в том числе человека

В результате неполового деления образуется тахизоит - паразит размером 4-7 микрон, способный мигрировать и размножаться в клетках различных органов (ЦНС, лимфоидных, мышечных и др.), где быстро формируются псевдоцисты и цисты.

В цистах паразит в форме брადизоита может находиться пожизненно в состоянии *Vita minima*, активируясь в случае значительного снижения иммунитета.





ERIC

Патогенез токсоплазмоза

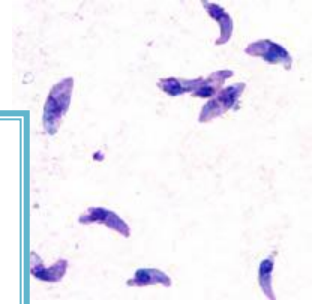
- Повреждение клетки паразитом приводит к ограниченному и/или генерализованному воспалению: лимфадениту, энцефалиту, гепатиту, миозиту, миокардиту.
- В период острого процесса и цитолиза свободные формы паразита (тахизоиты) находятся вне клеток, циркулируют в жидких средах организма, где атакуются фагоцитами с последующей быстрой элиминацией из крови.
- Инфицирование и паразитемия в большинстве случаев бессимптомны, и только примерно у 10% инфицированных людей отмечается малосимптомная картина заболевания: головная боль, небольшая лихорадка, локальный лимфаденит, легкий миозит.
- В редких, более тяжелых случаях, возможна генерализованная лимфаденопатия, увеличение печени, селезенки, экзантема
- Тяжелые варианты заболевания (миокардит, пневмония, увеит, хориоретинит) встречаются только у взрослых с иммунодефицитами и внутриутробно инфицированных детей.

**Клиника у беременной -
гриппоподобные симптомы,
латентное течение.**

Беременность и

токсоплазмоз

Путь передачи - алиментарный (тканевые цисты, ооцисты), вертикальный, через поврежденную кожу, при гемотрансфузии, трансплантации



Риск у беременных – Число неиммунных беременных составляет 60-70%. Во время беременности первично инфицируется около 1% женщин, которые в 30-40% случаев передают инфекцию плоду.

Таким образом, инфицируется 1 из 1000 плодов

Влияние на плод - смерть плода, преждевременные роды, риск инфицирования в I триместре - 25%, тяжелые формы (гидроцефалия, внутримозговые кальцификаты, хориоретинит) - в 75%, риск инфицирования в III триместре - 65%, бессимптомное течение - у 90% новорожденных.

Основные положения пренатальной диагностики токсоплазмоза

Пренатальная диагностика необходима в следующих ситуациях:

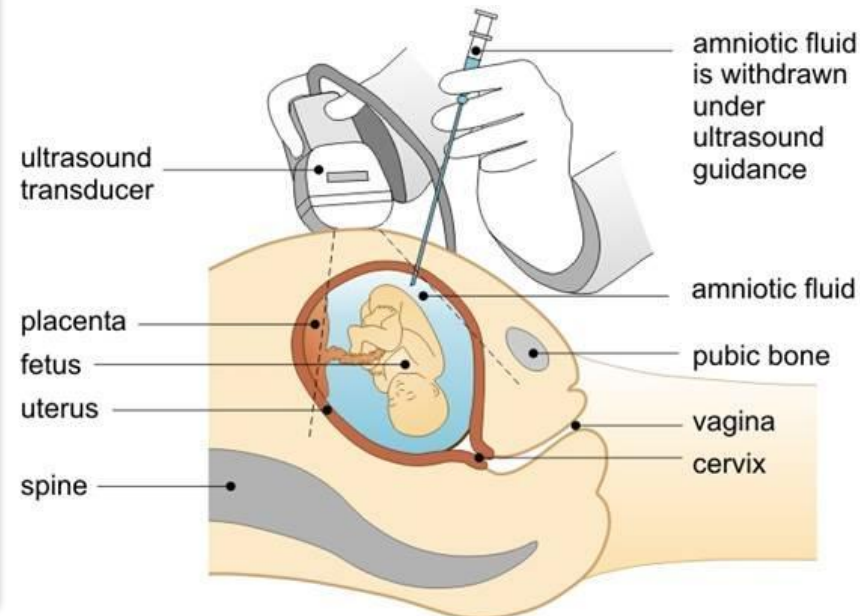
абсолютное показание: в случае острой токсоплазменной инфекции у беременной и данных УЗИ, позволяющих предположить повреждение плода;

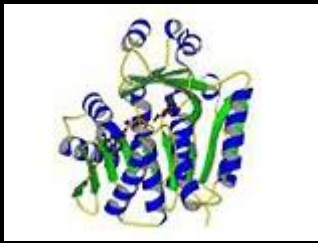
относительное показание: при острой токсоплазменной инфекции у беременной и «нормальных» данных УЗИ плода

со времени инфицирования до момента исследования должно пройти **не менее 4 нед** (для уменьшения количества ложноотрицательных результатов);

амниоцентез проводят не ранее 16 нед беременности;

нельзя до исследования проводить **сочетанную терапию пириметамином и сульфадиазином** (для уменьшения количества ложноотрицательных результатов).





Врожденный токсоплазмоз

- Предполагаемая частота врожденной инфекции токсоплазмой составляет от 1 до 4 на 1000 родов в некоторых Европейских странах.
- Вертикальная трансмиссия *T.gondii* от остро инфицированной матери плоду происходит в среднем в 30-40%,
- Средний уровень трансмиссии составляет приблизительно 15% для первого триместра, 30% для второго триместра и 60% для третьего

Врожденный токсоплазмоз

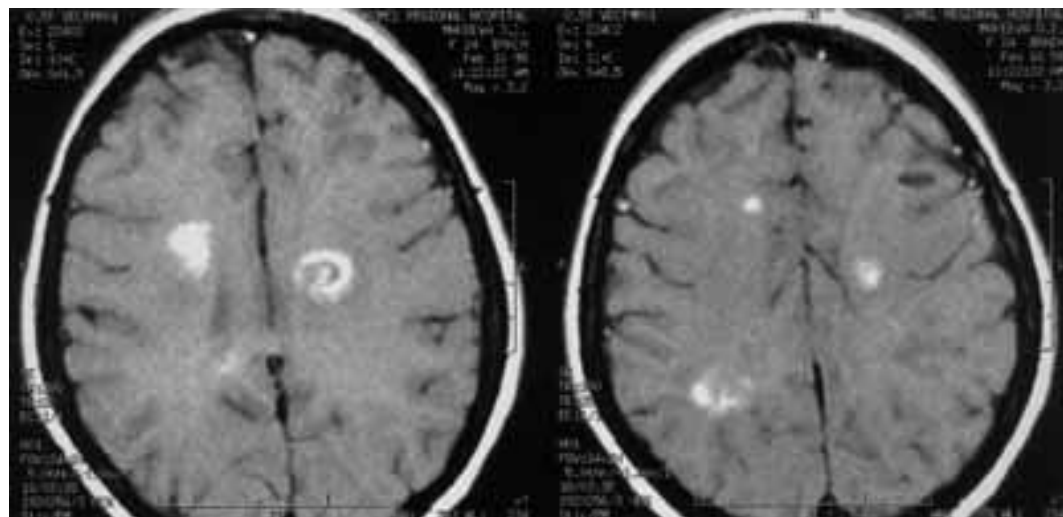
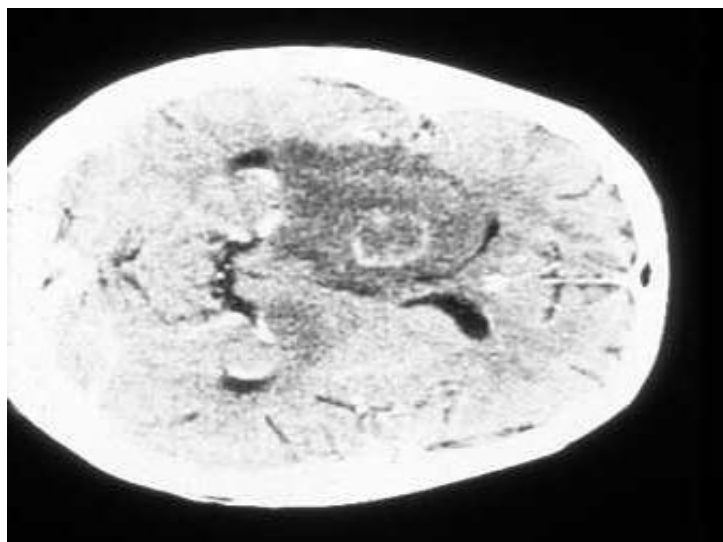
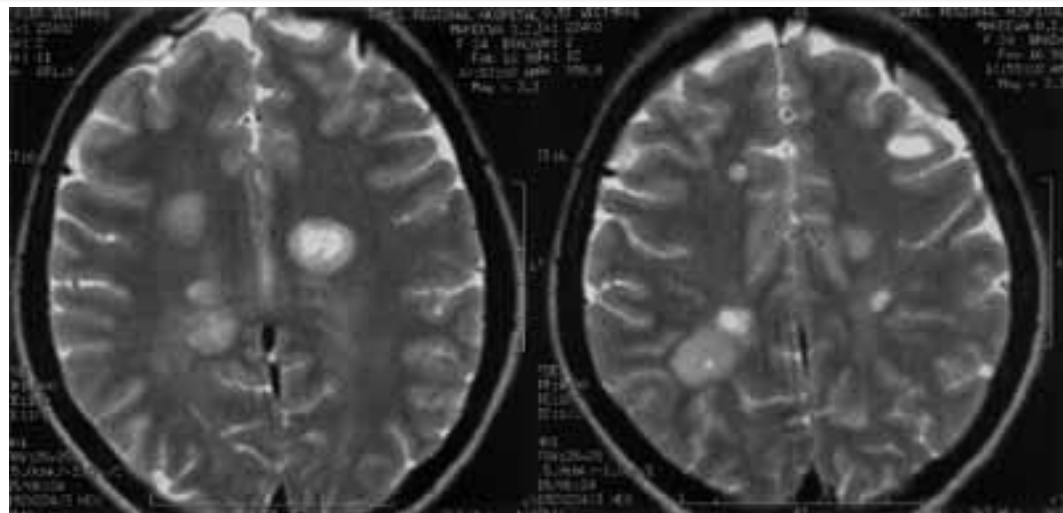
Симптом	%
• масса тела при рождении менее 2500 г	3,7
• масса тела при рождении более 2500 г	2,5
Задержка внутриутробного развития	2,7
 Переносимость	8,3
 Желтуха	11,2
Гепатоспленомегалия	4,6
Анемия, эозинофилия	4,8
 Микроцефалия	8,3
Гидроцефалия	3,7
Гипотония	6,5

Симптом	%
Судороги	4,6
Задержка психомоторного развития	4,6
Внутричерепные кальцификаты на рентгенограмме	15,5
Изменения в цереброспинальной жидкости: • плеоцитоз	34,0
Изменения в цереброспинальной жидкости: • протеинорахия	34,0
Микрофтальмия	3,7
Страбизм	8,3
Хориоретинит: • односторонний	19,4
Хориоретинит: • двусторонний	5,5

Врожденный токсоплазмоз

Классическая тетрада, характерная для перенесенного внутриутробного токсоплазмоза (гидроцефалия, кальцификаты в мозге, хориоретинит и гепатоспленомегалия), встречается лишь у 3% детей с доказанным в дальнейшем врожденным токсоплазмозом (Коскиниemi М. и др., 1989).

Токсоплазмоз головного мозга

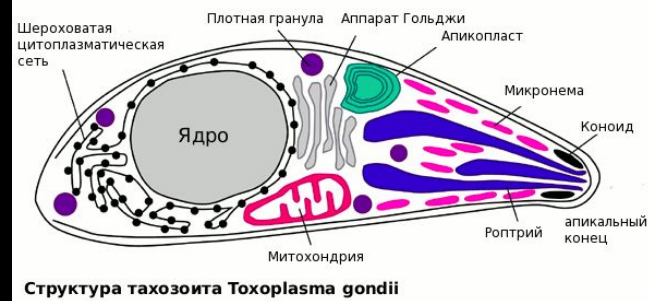


Врожденный токсоплазмоз

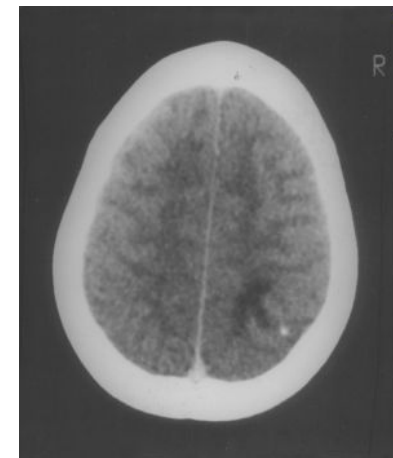
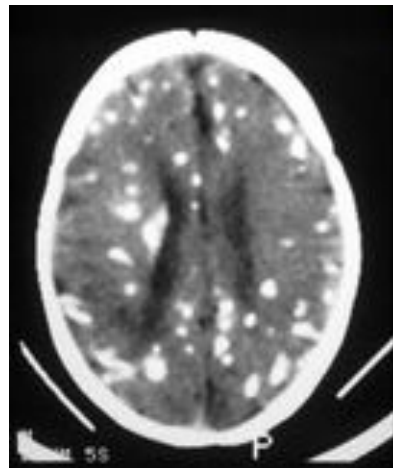
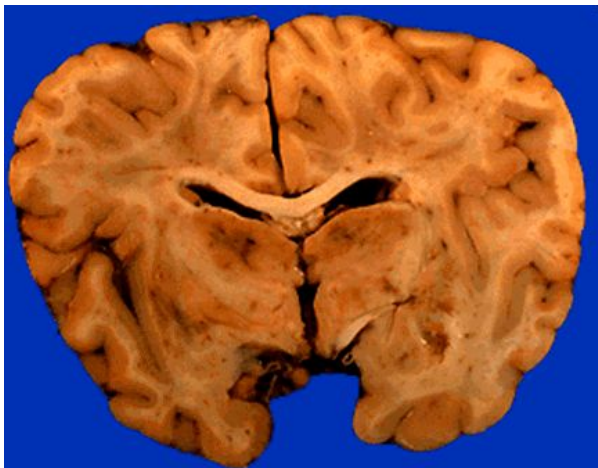
- Ооцисты T.g., тахизоиты и бразидзоиты могут инфицировать человека.
- Инфекция может развиться при проглатывании ооцист с рук, загрязненных почвой или кошачьими испражнениями или при употреблении зараженной воды или пищи (такой как немытые овощи с участка).
- Передача тахизоитов к плоду может осуществляться через плаценту, сопровождая первичную инфекцию матери.
- Редко инфицирование тахизоитами происходит при употреблении непастеризованного молока или непосредственно при попадании в кровь при ее переливании или случайно в лаборатории.
- Передача может происходить при заглатывании тканевых кист (бразидзоитов), содержащихся в непроваренном мясе (особенно свинине, баранине и говядине) или в результате трансплантации органа с тканевыми кистами.



Клиническая характеристика врождённого токсоплазмоза



- 1. Генетическая и хромосомная патология (?)
- 2. Эмбриопатия: прерывание беременности. Пороки развития (?)
- 3. Ранняя фетопатия: выкидыш, остаточные изменения (фиброз, склероз органов).
- 4. Поздняя фетопатия: преждевременные роды, манифестная органная патология.
- 5. Постнатальный врожденный токсоплазмоз



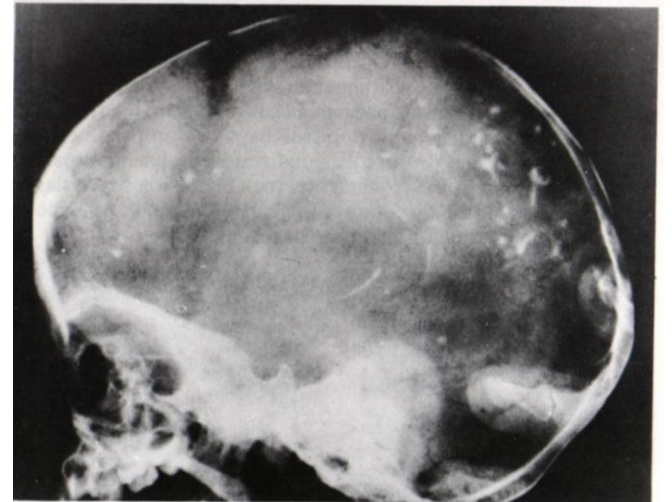
Перечень симптомов и синдромов, являющихся показанием для обследования на токсоплазмоз

1. Затянувшаяся желтуха.
2. Гепатоспленомегалия.
3. Судороги, гидроцефалия.
4. Микрофтальм, хориоретинит.
5. Кальцификаты в веществе головного мозга, внутричерепная гипертензия.
6. Олигофрения в сочетании с поражением глаз.
7. Эпилептиформный синдром.
8. Лимфаденит.
9. Лихорадочное состояние с сыпью неясной этиологии.
10. Кардиомиопатия неясного генеза.
11. Подострый и хронический энцефалит, арахноидит.
12. Хориоретинит, увеит.
13. Субфебрилитет.



Постнатальный врожденный ТОКСОПЛАЗМОЗ

- А. Подострый и персистирующий.
- Б. Поздний врожденный токсоплазмоз (острый, хронический).
- В. Остаточные явления (потеря слуха, зрения, гидроцефалия, гипоталамический синдром, эписиндром и пр.).



**Основные
положения
пренатальной
диагностики
токсоплазмоза**

1. При выявлении фетальной инфекции и ультразвуковых признаках повреждения плода показано прерывание беременности.

2. При отсутствии ультразвуковых признаков повреждения плода необходимо проводить антенатальную и постнатальную терапию (четырёхнедельная комбинированная терапия пириметрином, сульфадиазином и фолиевой кислотой попеременно с четырёхнедельной терапией ровамицином).



Основные положения профилактики врожденного токсоплазмоза

Первичная профилактика –

1. просвещение серонегативных по токсоплазмозу беременных;
2. хорошая термическая обработка мяса и мясных изделий;
3. тщательная обработка кипяченой водой салатов и фруктов;
4. если у беременной дома есть кошка, необходимо применять консервированный или сухой корм, кошку держать в квартире, ящик для кала ежедневно чистить и ошпаривать кипятком;
5. при припухании лимфатических узлов или жалобах, напоминающих грипп, для уточнения симптомов немедленно обратиться к врачу.

Вторичная профилактика - диагностика и терапия острого токсоплазмоза у беременной.

Третичная профилактика - улучшить клинический прогноз у беременных из группы риска посредством достоверного диагноза и последовательной антибиотикотерапии (пренатальная диагностика и послеродовое наблюдение).

Особенности диагностики

- Тест-системы Токсопласкрин О, Токсопласкрин М
- РСК
- РНИФ
- ПЦР



Для постановки диагноза применяют следующие серологические методы исследования:

- тест с окраской по Сейбину - чувствительный и высокоспецифичный, но выполняем только с живыми паразитами;
- ИФА - легкодоступный и наиболее часто используемый тест; выявление специфических IgM методом ИФА (находят ранние антитела в острой фазе инфекции; методика редко применяется ввиду ее технической сложности, кроме того, у некоторых внутриутробно инфицированных новорожденных бывает недостаток выработки антител к IgM).

Лечение

- Лечение эффективно в периоды циркуляции в крови внецистных форм паразита, внутриклеточного деления тахизоитов с последующей паразитемией при остром и персистирующем процессе; на цистные формы (брадизоиты) препараты не действуют.
- В полной санации от паразита нет необходимости, так как цистные формы (носительство) обеспечивают нормальный нестерильный иммунитет.
- Важно своевременно обнаружить активацию паразита для назначения повторных курсов терапии

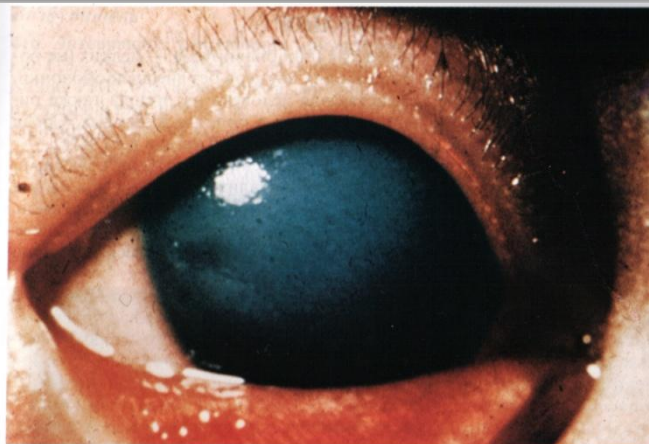
Лечение

- Наиболее эффективны препараты **пириметамина** в комбинации с **сульфаниламидами**, которые блокируют функцию ферментов (редуктазы и синтетазы), участвующих в синтезе фолиевой кислоты паразита. Суточная доза пириметамина составляет 1 мг/кг (в 2 приема), сульфаниамидов короткого действия - 0,1 мг/кг (в 3-4 приема).
- Оправдала себя схема применения препаратов циклами: пириметамин - 5 дней, сульфаниамид - 7 дней, проводят 3 цикла с интервалами 7-14 дней. Такой курс терапии по показаниям (хроническая форма при иммунодефицитном состоянии, обострение хориоретинита и пр.) повторяют через 1-2 месяца, при непереносимости сульфаниамидов возможна терапия пириметамином в комбинации с клиндамицином по 10-40 мг/кг в сутки за 3 введения.

Лечение продолжение

- Противопаразитарный эффект препаратов **котримоксазола** тоже обусловлен действием на метаболизм фолиевой кислоты возбудителя. Побочные действия всех антифолатов устраняют назначением производного фолиевой кислоты. Препарат восполняет дефицит фолиевой кислоты больного и способствует восстановлению биосинтеза нуклеиновых кислот. Официальный препарат кальция фолинат назначают по 1-5 мг 1 раз в 3 дня в течение всего курса терапии. На втором месте по эффективности стоят макролиды, тормозящие синтез белка на рибосомах возбудителя, с учетом также их меньшей токсичности и действия на внутриклеточные формы паразита. Спирамицин назначают по 150 000-300 000 ЕД/кг - суточная доза в 2 приема в течение 10 дней, рокситромицин - по 5-8 мг/кг в сутки, азитромицин - по 5 мг/кг в сутки и на протяжении 7-10 дней.

Врожденная краснуха



413



БЕРЕМЕННОСТЬ И КРАСНУХА

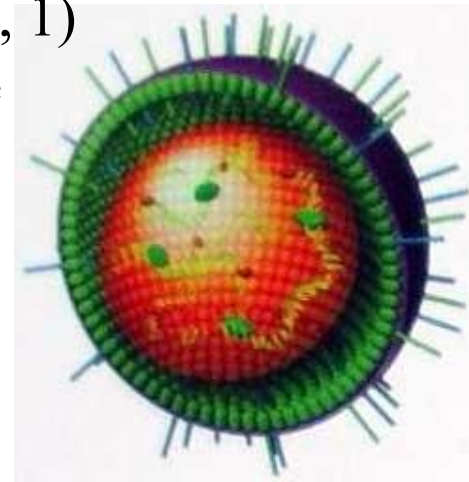
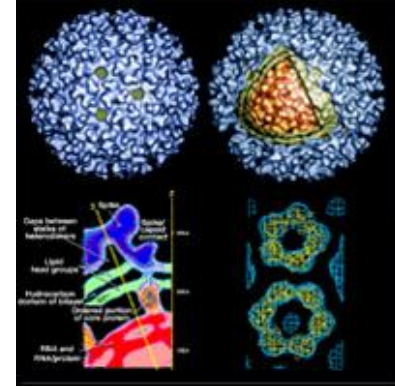
ВОЗБУДИТЕЛЬ КРАСНУХИ

принадлежит к семейству *Togaviridae*, является вирусом - *Rubivirus*, который имеет белково - жировую оболочку, внутри которой содержится геном, содержащий одну молекулу РНК. Диаметр вириона 60 - 70 нм.

Вирус краснухи большей частью сферичен, имеет центральный нуклеоид, размещенный в оболочке

Вирус нестойк во внешней среде, термолабилен.

Быстро погибает под действием ультрафиолетовых лучей (полная потеря инфекционности достигается за 40 секунд), изменений рН в кислую (ниже 6, 6) и щелочную (выше 8, 1) сторону, при комнатной температуре выживает в течение нескольких часов. Хорошо переносит замораживание.



Врожденная краснуха

■ Заболевание распространяется воздушно-капельным путем или трансплацентарно. Из множества вирусов, вызывающих эмбриопатии и фетопатии, **вирус краснухи обладает наиболее выраженным тератогенным действием.**

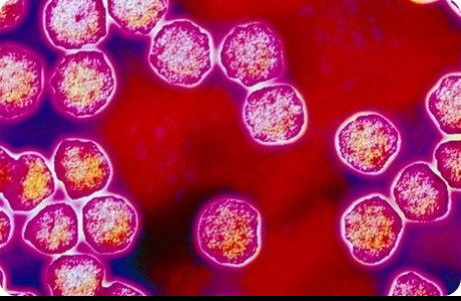
■ *Врожденные пороки развития у 50% новорожденных, если мать болела в первый месяц беременности; 25-14% — в 2—3 мес. и 3-8%, если болела позже.*

■ Частота врожденной краснухи среди детей с врожденной патологией может достигать - 15-35%

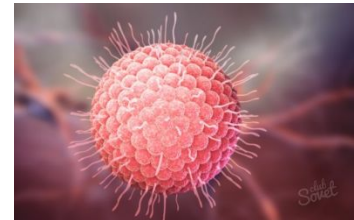
■ У детей с врожденной краснухой наиболее часто обнаруживали поражения ЦНС (82%)



Врожденная краснуха



- Вирус выделяется с высокой частотой из различных органов плода.
- Среди детей с врожденной краснухой в возрасте **до одного месяца** вирус выделяется из отделяемого носоглотки, конъюнктивы, а также кишечника, мочи и спинномозговой жидкости у 84% обследованных, к концу первого года жизни-у 11%.
- Прямое действие вируса краснухи связано с его **цитолитической активностью в некоторых тканях, с его свойством повреждать хромосомы и угнетать митотическую активность инфицированных клеток.**
- При инфицировании эмбриона или плода вирус краснухи оказывает **иммунодепрессивное действие, приводящее к угнетению продукции интерферона и ингибции клеточного иммунитета.**



Врожденная краснуха

- Внутриутробное инфицирование приводит к спонтанным абортam и мертворождению - до 40% при заражении в первые 8 недель беременности.
- Частота СВК у детей, матери которых перенесли краснуху в первые месяцы беременности от 16% до 59%
- При наблюдении в течение первых двух лет жизни за детьми, инфицированными в первом триместре их внутриутробного развития, у 85% из них была выявлена патология различного характера.

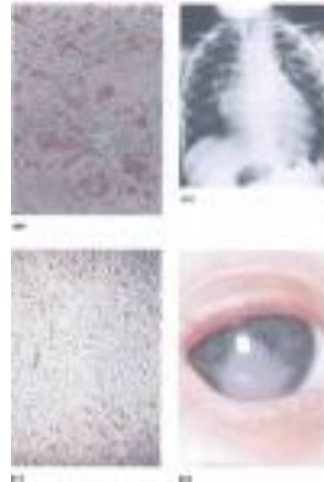


Врожденная краснуха

классические симптомы

■ *Триада Грегга:*

- пороки глаз (катаракта, микрофтальмия, глаукома и др.) — у 50—55%;
- пороки сердца (открытый артериальный проток, стенозы легочной артерии и аорты, дефекты перегородок) — у 50—80%;
- глухота — у 50—60%;



- нередко также пороки желудочно-кишечного тракта,
- обилие стигм дизэмбриогенеза



Клинические проявления эмбриопатий, обусловленных краснухой

нарушения развития плода: дистрофию, микроцефалию, задержку умственного развития (40%), детский церебральный паралич;

синдром краснухи с висцеральными симптомами: низкая масса тела при рождении, гепатоспленомегалия и желтуха, экзантема, идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура, гемолитическая анемия, миокардит, пневмония, энцефалит, лимфаденопатия и расщелина неба (летальность составляет 30%);

позднее проявление синдрома краснухи: в возрасте 4-6 мес - задержка роста, хроническая экзантема, рецидивирующая пневмония, гипогаммаглобулинемия, васкулит (летальность, особенно при пневмонии, достигает 70%);

поздние проявления: в юношеском возрасте отмечаются нарушения слуха, инсулинзависимый сахарный диабет (в 20% наблюдений), дефицит гормона роста, аутоиммунный тиреоидит (в 5% наблюдений), прогрессирующий почечный паронихия





Главная диагностическая проблема: позитивный тест на IgM у беременной женщины без клинических проявлений

Причины:

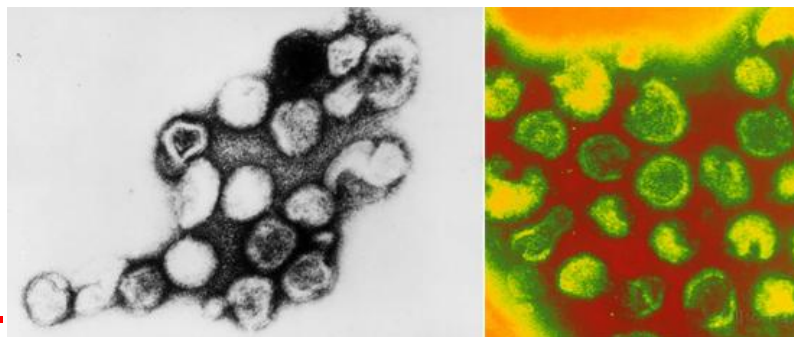
1. острая, недавно или давно перенесенная краснуха
2. незадолго до теста или давно сделанная прививка
3. реинфекция после сделанной ранее прививки
4. длительная персистенция IgM после перенесенной инфекции или прививки
5. наличие перекрестно реагирующих IgM-антител при других бессимптомных инфекциях (ЦМВ-инфекция)

**Если причина наличия IgM не установлена
→ пренатальная диагностика**



Врожденная краснуха

- Поздние осложнения: у 2/3 детей врожденная краснуха проявляется по окончании перинатального периода:
 - задержка роста,
 - хроническая экзантема,
 - рецидивирующая пневмония,
 - IgG-, IgA-гипогаммаглобулинемия,
 - глухота (50—60%),
 - катаракта, глаукома (40-50%),
 - микроцефалия или гидроцефалия (у 30-40%),
 - отставание в росте, в психомоторном развитии, позднее закрытие швов и родничков,
 - сахарный диабет (у 20%),
 - болезни щитовидной железы.
- Лучшее лечение – профилактика.



При отсутствии лабораторного подтверждения диагноза

- клинический диагноз СВК основывается на выявлении **двух любых основных симптомов** (катаракта или врожденная глаукома, врожденный порок сердца, глухота, пигментная ретинопатия) **или сочетания одного из указанных основных симптомов и еще одного из дополнительных симптомов** (пурпура, спленомегалия, желтуха, микроцефалия, менингоэнцефалит, изменения костей и отставание в умственном развитии)

Parkman P.D. Clin. Infect. Dis., 1999, 28 (Suppl 2), 140-146.

Окончательный диагноз врожденной краснухи

- ставят на основании анализа данных клинико-эпидемиологических и лабораторных исследований.
- При наличии **клинических признаков** внутриутробной краснухи лабораторным подтверждением этой инфекции являются:
- в первом полугодии жизни ребенка выделение вируса краснухи, выявление высоких уровней антител к вирусу и обнаружение специфических IgM;
- во втором полугодии - обнаружение высоких уровней вирусспецифических антител и низкоавидных IgG антител к вирусу краснухи.



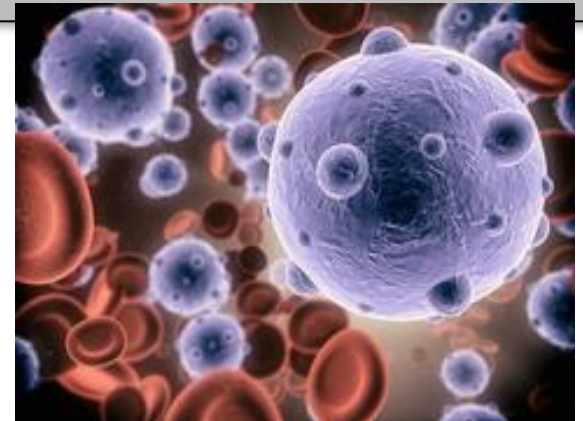
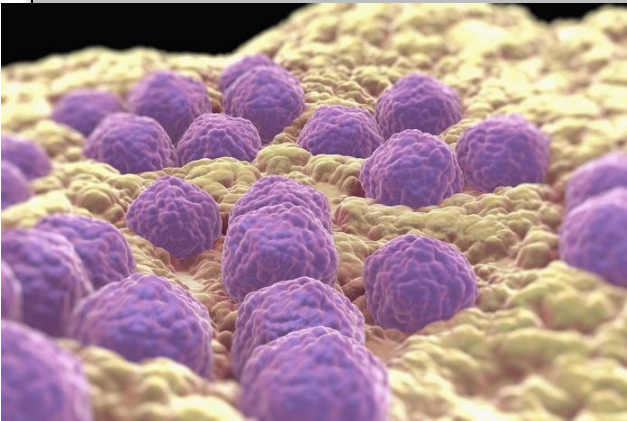
БЕРЕМЕННОСТЬ И КРАСНУХА

Профилактика - вакцинация детей и серонегативных женщин (вне беременности)

Лечение - **специфическое лечение отсутствует.**

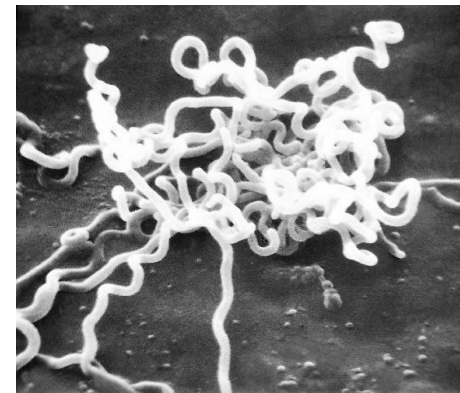
Несмотря на эффективность современных вакцин против краснухи, антитела к вирусу краснухи у 20% женщин детородного возраста отсутствуют.

При краснухе возможны как **острая**, так и **хроническая** и **бессимптомная** формы инфекции, что делает ее опасной в плане распространения и инфицирования.



Врожденный сифилис

- Сифилис - инфекционное заболевание, вызываемое бледной трепонемой (*Treponema pallidum*), передаваемое преимущественно половым путем и характеризующееся периодичностью течения.
- Возбудитель сифилиса относится к порядку *Spirochaetales*, семейству *Spirochaetaeaceae*, роду *Treponema*, виду *Treponema pallidum* (син.: *Spirochaeta pallida*). Бледная трепонема легко разрушается под воздействием внешних факторов: высыхание, прогревание при 55°C в течение 15 минут, воздействие 50-56° этилового спирта. Низкая температура способствует выживанию бледной трепонемы: так, отмечена ее патогенность после года содержания при температуре -78°C.



Классификация по МКБ-10

- А50 Врожденный сифилис.
- А50.0 Ранний врожденный сифилис с симптомами.
- А50.1 Ранний врожденный сифилис скрытый.
- А50.2 Ранний врожденный сифилис неуточненный.
- А50.3 Позднее врожденное сифилитическое поражение глаз.
- А50.4 Поздний врожденный нейросифилис (ювенильный нейросифилис).
- А50.5 Другие формы позднего врожденного сифилиса с симптомами.
- А50.6 Поздний врожденный сифилис скрытый.
- А50.7 Поздний врожденный сифилис неуточненный.
- А50.9 Врожденный сифилис неуточненный.

Врожденный сифилис

- Эпидемический рост заболеваемости сифилисом сопровождается повышением заболеваемости врожденным сифилисом. Показатель заболеваемости врожденным сифилисом на 100 000 детского населения составил в 1990 г. - 0,04, 1998 г. - 2,8. (Россия).
- Внутриутробное заражение плода наиболее вероятно при раннем скрытом и вторичном сифилисе у матери. (85% в структуре сифилиса беременных).



Врожденный сифилис

- У 80—85% детей, рожденных от женщин с этими формами сифилиса, имеется врожденный сифилис.
- Бледная трепонема проникает в организм плода через пупочную вену (в виде эмбола), через лимфатические щели пупочных сосудов плаценты, поврежденной токсинами бледных трепонем, ибо нормальная плацента непроницаема для возбудителя сифилиса.
- При отсутствии лечения беременной, больной сифилисом, в 20% случаев беременность заканчивается мертворождением, примерно в 35% случаев рождаются дети, больные врожденным сифилисом



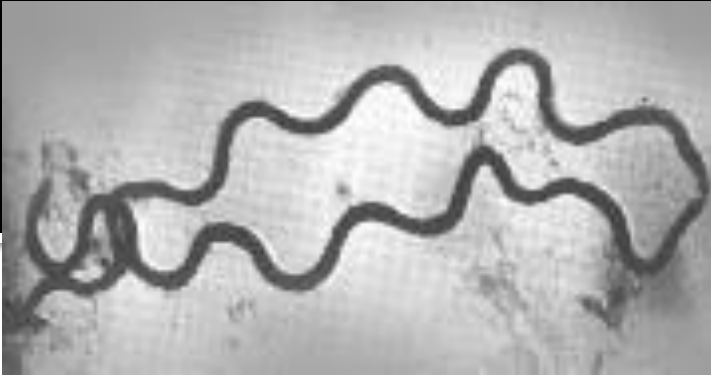
Врожденный сифилис



- *Ранний врожденный сифилис* проявляется на 2-4-й неделе жизни и позже.
- **Типична триада: ринит, пузырчатка, гепатит, спленомегалия.**
- Ринит — сухой, серозный, гнойный с геморрагическим отделяемым. Сопение.
- Эритематозная сыпь, которая потом становится макулярной, папулезной. Пузырчатка на подошвах, ладонях в виде дряблых пузырей от 3 до 10 мм медно-красного цвета на инфильтративном фоне.



- Могут быть периоститы и остеохондриты трубчатых костей.
- Пневмония, гемолитическая анемия, трещины в углах рта, прямой кишке, лихорадка, хориоретинит
- При раннем врожденном сифилисе поражения ЦНС имеются у 60-85% детей - начинается с беспокойства, беспричинных вздрагиваний, крика, бледности кожи, плохой прибавки массы тела.
- Важно помнить, что люмбальная пункция обязательна, в том числе и для специфических диагностических исследований.
- *Врожденные пороки:* не характерны



Врожденный сифилис.

- *Поздние осложнения. Грудной возраст:* диффузные зеркальные инфильтраты кожи подошв, ладоней, лица (инфильтраты Гохзингера), папулезная сыпь, насморк, кондиломы вокруг ануса, гепатоспленомегалия, нефрит, остеохондрит, псевдопаралич Парро, рубцы вокруг рта (рубцы Фурнье), анемия.
- *Дошкольный возраст:* триада Гетчинсона (паренхиматозный кератит, глухота, дистрофия зубов), седловидный нос, саблевидные голени, нейросифилис.

Стадия	Клиническая картина	Сроки появления
<p>рожденный сифилис, протекающий как с клиническими проявлениями (явно манифестный), так и без них (скрытый)</p>	<p>Ранний: Сифилитическая пузырчатка, диффузная инфильтрация кожи Гохзингера, специфический ринит и остеохондрит длинных трубчатых костей Вегенера (I, II и III стадии, выявляется при рентгенологическом исследовании); Папулезная сыпь на конечностях, ягодицах, лице, иногда по всему телу; в местах мацерации - эрозивные папулы и широкие кондиломы; розеолезная сыпь (встречается редко), раucedо, алопеция, поражения костей в виде периостита, остеопороза и остеосклероза, костных гумм; гепатит, гломерулонефрит, миокардит, эндо- и перикардит, специфический менингит, гидроцефалия и т.д; Симптомы, общие для различных внутриутробных инфекций - "старческий вид" с морщинистой, дряблой, грязно-желтого цвета кожей; гипотрофия, вплоть до кахексии; гипохромная анемия, лейкоцитоз, повышение СОЭ, тромбоцитопения; гепатоспленомегалия; хориоретинит (IV типа); онихии и паронихии.</p>	<p>В первые 2 года жизни</p>

Стадия	Клиническая картина	Сроки появления
Врожденный сифилис, протекающий как с клиническими проявлениями (манифестный), так и без них (скрытый)	Поздний: <u>Достоверные симптомы</u> - триада Гетчинсона: паренхиматозный кератит, лабиринтная глухота, Гетчинсоновы зубы. <u>Вероятные симптомы</u> - саблевидные голени, хориоретиниты, деформации носа, лучистые рубцы вокруг рта, ягодицеобразный череп, деформации зубов, сифилитические гониты, гемипарезы и гемиплегии, слабоумие, церебральный детский паралич, джексоновская эпилепсия. Бугорковые и гуммозные сифилиды кожи и слизистых. Периостит, гуммозный остеомиелит, остеосклероз. Поражение печени и селезенки, сердечно-сосудистой и эндокринной систем. <u>Дистрофии</u> : утолщение грудинного конца правой ключицы, дистрофии костей черепа в виде олимпийского лба, высокое "готическое" или "стрельчатое" нёбо, отсутствие мечевидного отростка грудины, инфантильный мизинец, широко расставленные верхние резцы, бугорок на жевательной поверхности первого моляра верхней челюсти.	После 2 лет жизни

Лабораторные исследования

- обнаружение бледной трепонемы в образцах, полученных из очагов поражений, с помощью микроскопии в темном поле или других методов: прямой иммунофлуоресценции, полимеразной цепной реакции.
- Для детекции бледных трепонем в гистологических препаратах применяются специальные методы окраски пораженных тканей.
- Прямая детекция возбудителя используется для диагностики ранних форм заболевания (первичный и вторичный сифилис) с клиническими проявлениями (эрозивно-язвенные элементы), третичного сифилиса (биопсированный материал из глубины инфильтрата), для подтверждения врожденного сифилиса (ткань пуповины, плаценты, органы плода, отделяемое слизистой оболочки носа, содержимое пузырей, соскоб с поверхности папул).

Серологические тесты на сифилис

Включают:

- **Нетрепонемные тесты**
- ● **Реакция микропреципитации** или аналог - RPR (**быстрый плазмареагиновый тест**), а также реакция связывания комплемента с кардиолипиновым антигеном (РСКк) выявляют антитела против липидных антигенов, которые являются общими для бледной трепонемы и тканей организма человека. Поэтому кардиолипиновые тесты позитивны не только в присутствии возбудителя сифилиса, но и при повреждении тканей макроорганизма, что обуславливает возможность ложноположительных результатов. Эти тесты являются свидетельством активности заболевания. Используются для скрининга и оценки эффективности проведенного лечения (в количественной постановке).
- Титры нетрепонемных тестов обычно коррелируются с активностью заболевания.
- **Трепонемные тесты**
- ● **Реакция пассивной гемагглютинации** и **иммуноферментный анализ** на антитела класса IgM, IgG и суммарные. Реакция пассивной гемагглютинации (РПГА) и ИФА имеют универсальное значение и применяются как для скрининга, так и для подтверждения диагноза. Эти методики просты и доступны в проведении, имеют высокую воспроизводимость, автоматизированы. ИФА становится положительным при сифилисе с 3-й недели от момента заражения, РПГА - с 7-8-й недели.
- ● **Реакция иммунофлюоресценции** позитивируется с 3-й недели после инфицирования.
- ● **Реакция иммобилизации бледных трепонем** становится положительной с 7-8-й недели от момента заражения. Сфера применения реакции иммобилизации бледных трепонем постепенно суживается из-за ее дороговизны и трудоемкости.

Лечение врожденного сифилиса

- **Специфическое лечение** новорожденным с врожденным сифилисом проводят с целью микробиологической санации организма ребенка, путем создания трепонецидной концентрации antimicrobialного препарата в крови и тканях, а при нейросифилисе - в спинномозговой жидкости.
- **Профилактическое лечение** проводится тем новорожденным, мать которых, при наличии показаний, во время беременности не получила профилактического лечения.



Сифилис у детей	Сифилис у детей	
<p>Ранний врожденный (манифестный и скрытый)</p>	<p>Бензил-пенициллина натриевая соль в/м 100 тыс. ЕД/кг массы веса в сутки. Суточную дозу делят на 6 инъекций. Длительность лечения 14 дней. В особых клинических ситуациях (тяжелое течение, поражение ЦНС и др.) проводится консилиум для решения вопроса о продолжении лечения до 21-28 дней. или Прокаин бензилпенициллин 50 тыс. ЕД/кг массы тела в сутки в/м 1 р/сут ежедневно №14</p>	<p>Ранний врожденный (манифестный и скрытый)</p>
<p>Поздний врожденный (манифестный и скрытый)</p>	<p>Бензилпенициллина натриевая соль в/м из расчета 50 тыс. ЕД/кг массы тела; суточную дозу делят на 6 инъекций; длительность лечения - 28 дней (I курс), через 2 недели проводят II курс аналогичного лечения продолжительностью 14 дней. или Прокаин бензилпенициллин 50 тыс. ЕД/кг массы тела в сутки в/м 1 р/сут ежедневно №28, через две недели второй курс прокаин бензилпенициллин в</p>	<p>Поздний врожденный (манифестный и скрытый)</p>

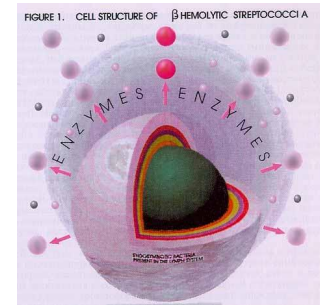
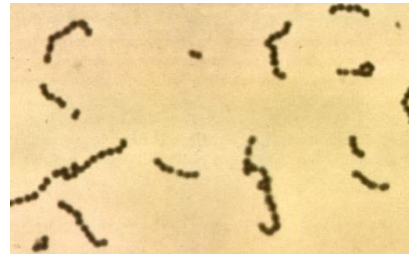
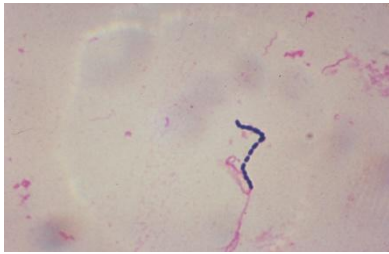
Клинико-серологический контроль после окончания лечения

- Дети, родившиеся от матерей, больных сифилисом, но сами не болевшие врожденным сифилисом, подлежат клинико-серологическому контролю в течение одного года, независимо от того, получали они профилактическое лечение или нет.
- Первое клинико-серологическое обследование проводится в возрасте трех месяцев: клинический осмотр педиатра, консультации невролога, окулиста, отоларинголога, серологические тесты - реакция микропреципитации (RPR), ИФА (РПГА). Если в это время нетрепонемные тесты, ИФА (РПГА) отрицательны и клинические обследования не выявили патологии, то обследование повторяют в возрасте одного года перед снятием с учета. Если в 3-месячном возрасте отмечается какая-либо патология или позитивность серологических тестов, то повторное обследование проводят в 6-месячном возрасте, а затем в возрасте одного года.
- Дети, получившие специфическое лечение по поводу как раннего, так и позднего врожденного сифилиса, подлежат клинико-серологическому контролю на протяжении не менее 2 лет .

Регистрация и снятие с учета

- Случай выявления сифилиса любой локализации подлежит обязательной статистической регистрации (форма 089/у-кв).
- При снятии с учета детей, получивших лечение по поводу врожденного сифилиса, рекомендуются консультации педиатра, невропатолога, окулиста, отоларинголога и постановка микрореакции преципитации с кардиолипиновым антигеном (RPR), РПГА, ИФА (реакция иммобилизации бледных трепонем, реакция иммунофлюоресценции). В качестве критериев можно учитывать:
 - полноценность проведенного лечения и его соответствие действующим инструкциям;
 - данные клинического обследования (осмотр кожных покровов и слизистых, при показаниях - состояние внутренних органов и нервной системы);
 - результаты лабораторного (серологического, при показаниях - ликворологического) исследования. Ликворологическое обследование при снятии с учета показано детям, лечившимся по поводу врожденного нейросифилиса, а также при отсутствии негативации нетрепонемных тестов.

БЕРЕМЕННОСТЬ И СТРЕПТОКОККОВАЯ ИНФЕКЦИЯ



Семейство Streptococcaceae - факультативные

анаэробы

Различают серологические группы стрептококков А, В, С, D, Е, F, G и H. По внешнему виду колоний и характеру гемолиза на кровяном агаре этих возбудители подразделяют на *гемолитические, зеленящие и негемолитические* виды.

Во влагалище *здоровых женщин* могут присутствовать - стрептококки группы *viridans* (зеленящие стрептококки), стрептококки серологической группы *B* и стрептококки серологической группы *D* (энтерококки) количество стрептококков - не более 10^4 КОЕ/мл

В перинатологии наиболее актуальными - *Streptococcus pyogenes* β-гемолитический стрептококк серологической группы А, обуславливающий в прошлом большинство случаев послеродового сепсиса) и *Streptococcus agalacticae* (стрептококк серологической группы В, ставший в последнее время наиболее частой причиной инфекций как у новорожденных, особенно недоношенных, так и у их матерей)

БЕРЕМЕННОСТЬ И СТРЕПТОКОККОВАЯ ИНФЕКЦИЯ

Инфекции, вызванные стрептококками группы А



Возбудитель - Streptococcus pyogenes (β-гемолитический)

Риск беременных - 20% беременных являются бактерионосителями (носоглотка, влагалище и перианальная область)

Клиника у беременной - тонзиллит, фарингит, пиодермия, колонизация влагалища и перианальной области, мочевая инфекция, хориоамнионит, эндометрит, послеродовый сепсис

Диагностика - культуральный метод (на кровяном агаре аэробно и анаэробно)

БЕРЕМЕННОСТЬ И СТРЕПТОКОККОВАЯ ИНФЕКЦИЯ

Инфекции, вызванные стрептококками группы А



Влияние на плод - интранатальная передача инфекции, риск неонатального сепсиса увеличивается при длительном безводном промежутке.

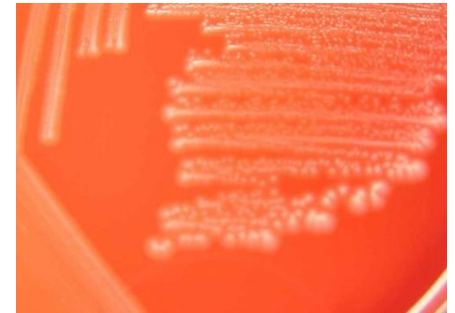
Профилактика - выявление факторов риска, соблюдение правил асептики в родах, антибиотикотерапия по результатам гинекологического посева

Лечение - пенициллины, цефалоспорины не менее 10 сут.

Клиника Стрептококки группы А обуславливают инфекции дыхательных путей (фарингит, скарлатина), кожные и раневые инфекции, сепсис, острую раневую лихорадку, гломерулонефрит

БЕРЕМЕННОСТЬ И СТРЕПТОКОККОВАЯ ИНФЕКЦИЯ

Инфекции, вызванные стрептококками группы В



Streptococcus agalactiae

Возбудитель - Streptococcus agalactiae.

Риск у беременных - входит в состав микрофлоры влагалища у 20% беременных.

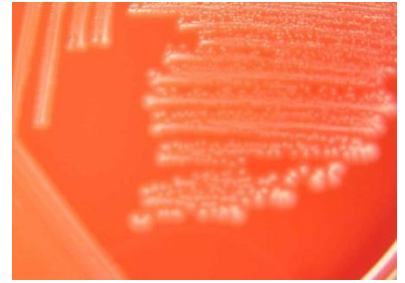
Распространенность - частота сепсиса новорожденных, вызванного стрептококком группы В в США - 2 на 1000 живорожденных.

Клиника у беременной - бессимптомная бактериальная колонизация влагалища и перианальной области, инфекция мочевых путей, хориоамнионит, эндометрит.

Диагностика - культуральный метод.

БЕРЕМЕННОСТЬ И СТРЕПТОКОККОВАЯ ИНФЕКЦИЯ

Инфекции, вызванные стрептококками группы В



Влияние на плод - в 80% -ранняя инфекция (инфицирование в родах) - сепсис; в 20% - поздняя инфекция - менингит, тяжелые неврологические осложнения.

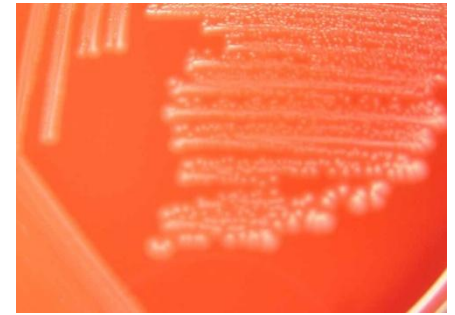
Профилактика - выявление факторов риска, антибиотикотерапия по результатам гинекологического посева.

Лечение - β -лактамы, цефалоспорины, макролиды.

Streptococcus agalactiae способен вызывать тяжелые заболевания органов дыхания, менингит, септицемию, нередко приводящие к летальному исходу. В то же время этот стрептококк входит в состав нормальной микрофлоры влагалища у 5-25% беременных и может быть выделен в 10-20% случаев из кишечного тракта новорожденных.

БЕРЕМЕННОСТЬ И СТРЕПТОКОККОВАЯ ИНФЕКЦИЯ

Инфекции, вызванные стрептококками группы В



Клиника у новорожденных: Выделяют две формы - «раннюю атаку» - раннюю форму, обусловленную *вертикальной передачей возбудителя*, и «позднюю атаку», развивающуюся спустя 1-6 нед после рождения, обусловленную чаще *горизонтальной инфекцией*.

У незрелых детей - в виде *сепсиса*, у доношенных новорожденных - в виде *пневмонии*

В тяжелых случаях начинается сразу после рождения и быстро прогрессирует

Беременность и инфекция, вызванная вирусом гепатита В

Вирус гепатита В - ДНК-содержащий вирус, его репликация происходит путем обратной транскрипции внутри гепатоцитов хозяина



Содержит ДНК-частицу Дейна и 4 антигена - поверхностный (HBsAg), сердцевидный (HBcAg), антиген инфекционности (HBeAg) и HBxAg - протеин, отвечающий за репликацию.

HBV - онкогенный вирус

HBV устойчив к воздействию многих физических и химических факторов и выживает в течение нескольких дней в различных выделениях организма (слюна, моча, кал, кровь)

HBV обладает высокой инфекционностью

Источник инфекции - больные с острым и хроническим гепатитом и вирусоносители, передается парентерально, при половых контактах, трансплацентарно, интранатально, через грудное молоко

Беременность и инфекция, вызванная вирусом гепатита В



Возбудитель - вирус гепатита В.

Распространенность - 1-2% беременных.

Путь передачи - половой, парентеральный, вертикальный.

Клиника у беременной - заболевание обычно легкой или средней степени тяжести (тошнота, рвота, гепатоспленомегалия, желтуха, боль в правом подреберье), бессимптомное течение.

Диагностика - серология.

Влияние на плод - не обладает тератогенным эффектом, новорожденные могут стать вирусоносителями, вертикальная передача у HBeAg-негативных - 15%, HBeAg-позитивных - до 80%.

Профилактика - использование презервативов при половых контактах, прекращение внутривенного введения наркотиков, вакцинация, плановое кесарево сечение

Основные профилактические мероприятия, предотвращающие вертикальную передачу HBV

Скрининг на HBV во время беременности

При контакте серонегативной беременной с HBV проводят пассивную профилактику гепатектом (в первые 7 сут после контакта и через 25-30 сут)

Серонегативным беременным проводят активную профилактику рекомбинантной вакциной против гепатита

Всем новорожденным от HBsAg-позитивных матерей проводят пассивную профилактику гепатектом в дозе 20 ЕД/кг внутривенно, в первые 12 ч жизни ребенка

Всем новорожденным от HBsAg-позитивных матерей проводят активную профилактику рекомбинантной вакциной против гепатита В

Профилактика интранатальной передачи - у HBeAg-позитивных и HBV-ДНК-позитивных беременных кесарево сечение

Профилактика постнатальной передачи - отказ от грудного вскармливания непривитых новорожденных

Беременность и инфекция, вызванная вирусом гепатита С



Возбудитель гепатита С - РНК-содержащий вирус

Особенность - существование большего числа разных генотипов и субтипов (около 30), различающихся друг от друга разной последовательностью нуклеотидов

наиболее распространены субтипы 1b, 3a, 1a, 2a Субтип 1b коррелирует с максимальной частотой развития гепатоцеллюлярной карциномы

Субтип 3a наиболее часто выявляется у наркоманов

НСV способен к персистенции

Возбудитель - вирус гепатита С.

Распространенность – 1,2% - 4,5% беременных.

Путь передачи - половой, парентеральный.

Клиника у беременной - заболевание обычно легкой или средней степени тяжести (тошнота, рвота, гепатоспленомегалия, желтуха, боль в правом подреберье).

Диагностика - серология.

Беременность и инфекция, вызванная вирусом гепатита С



Влияние на плод - не обладает тератогенным эффектом, новорожденные могут стать вирусоносителями, вертикальная передача у ВИЧ-негативных - до 5%, у ВИЧ-позитивных - до 35,5%.

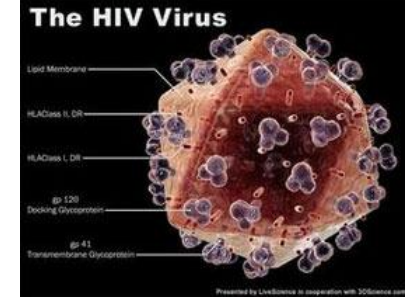
Профилактика - использование презервативов при половых контактах, прекращение внутривенного введения наркотиков.

Лечение - специфическое лечение новорожденных отсутствует.

Факторы риска HCV-инфицирования среди беременных женщин

- применение внутривенных препаратов и наркотиков в анамнезе**
- переливание крови в анамнезе**
- наличие полового партнера, употреблявшего наркотики**
- ИППП в анамнезе**
- татуировки и пирсинг**
- диализ**
- антитела к гепатиту В или ВИЧ**
- наличие нескольких половых партнеров**
- выявление HCV у матерей беременных женщин**

Беременность и ВИЧ-инфекция



Возбудитель - ВИЧ

Распространенность - в США ежегодно рождается несколько тысяч ВИЧ-инфицированных детей

Путь передачи - парентеральный, половой, вертикальный, трансплацентарный, интранатальный, постнатальный

Клиника у беременной - вариабельна, от бессимптомного до развернутой картины СПИДа

Диагностика - серология

Влияние на плод - у ВИЧ-инфицированных детей в дальнейшем развивается СПИД

Профилактика - использование презервативов при половых контактах, прекращение внутривенного введения наркотиков

Лечение - зидовудин, возможно кесарево сечение для предупреждения вертикального инфицирования

Беременность и ВИЧ-инфекция

Заражение ВИЧ-инфекцией плода или новорожденного приводит к развитию у него иммунодефицита

До 5 лет жизни СПИД развивается у 80% детей, инфицированных ВИЧ перинатально

Первыми признаками внутриутробной ВИЧ-инфекции являются гипотрофия (в 75% случаев) и различная неврологическая симптоматика (в 50-70% случаев)

Вскоре после рождения присоединяются упорная диарея, лимфаденопатия (90%), гепатоспленомегалия (85%), кандидоз ротовой полости (50%), задержка развития (60%)

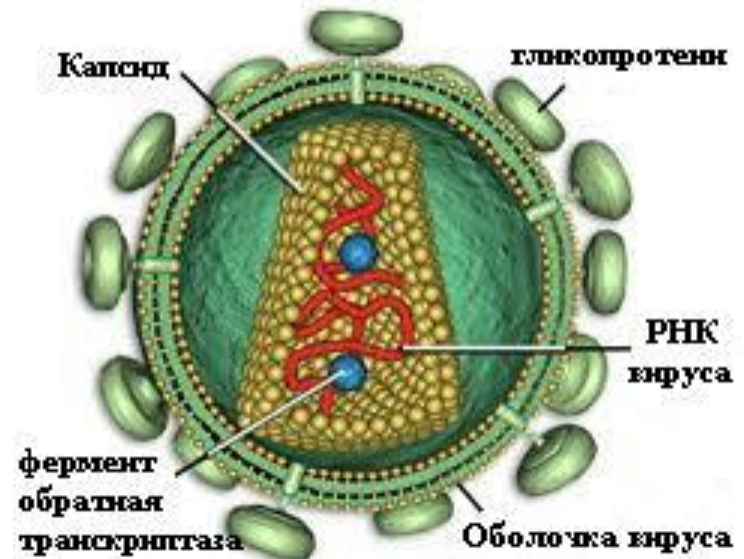
Часто встречаются хронические пневмонии и рецидивирующие инфекции

Симптомы поражения ЦНС связаны с диффузной энцефалопатией, атрофией мозжечка, микроцефалией, отложением внутричерепных кальцификатов

Беременность и ВИЧ-инфекция

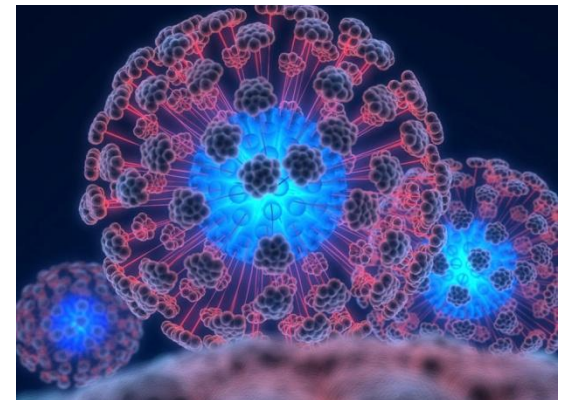
Выполнении комплекса следующих рекомендаций риск заражения ребенка не превышает 3%:

- антиретровирусная терапия, назначаемая матери на протяжении второй половины беременности, новорожденному - в течение первых 6 нед жизни
- плановое кесарево сечение
- отказ от грудного вскармливания



Профилактическое лечение (химиопрофилактика) согласно инструкции, утвержденной приказом Минздрава России №606, назначают не ранее 14-й недели беременности после консультирования женщины и заручившись ее письменным информированным согласием

- На более поздних сроках беременности химиопрофилактику можно назначать с момента установления факта ВИЧ-инфицирования, однако считают целесообразным начать лечение с 28-й недели, поскольку инфицирование плода чаще происходит в III триместре.
- **Схема №1:** зидовудин внутрь по 0,2 г 3 раза в день (суточная доза 0,6 г) до окончания беременности.
- **Схема №2** (рекомендуется при непереносимости зидовудина): фосфазид внутрь по 0,2 г каждые 8 часов (3 раза в день, суточная доза 0,6 г) ежедневно до окончания беременности.



ВИЧ у новорожденных

- **Химиопрофилактику** ВИЧ-инфекции у новорожденного проводят независимо от того, получала мать во время беременности и родов химиопрепараты или нет.
- Антиретровирусные препараты новорожденному назначает врач-неонатолог или педиатр с 8 часов жизни, но не позднее 72 часов. Назначают зидовудин (сироп) внутрь по 0,2 мл (0,002 г/кг) каждые 6 часов в течение 6 недель или невирапин (суспензию) внутрь по 0,2 мл (0,002 г/кг) 1 раз в день в течение 3 дней.

