

Современные аспекты
внутриутробной
инфекции
у новорожденных

Внутриутробные инфекции - это инфекционные процессы, вызванные возбудителями, которые проникли к ребенку от матери либо до родов, либо в процессе рождения.

Пути инфицирования:

Восходящий- из родовых путей: при заглатывании во время внутриутробных дыхательных движений или аспирации инфицированных околоплодных вод; во время прохождения через родовые пути (условно-патогенные бактерии, микоплазмы, хламидии, вирус простого герпеса)

Гематогенный- из очагов инфекции в организме матери, экстрагенитальных или в миометрии (вирусы, микоплазмы, хламидии, трепонемы, листерии, токсоплазмы, микобактерии туберкулеза)

Трансдецидуальный- при наличии очага инфекции у матери под эндометрием

Нисходящий- через маточные трубы

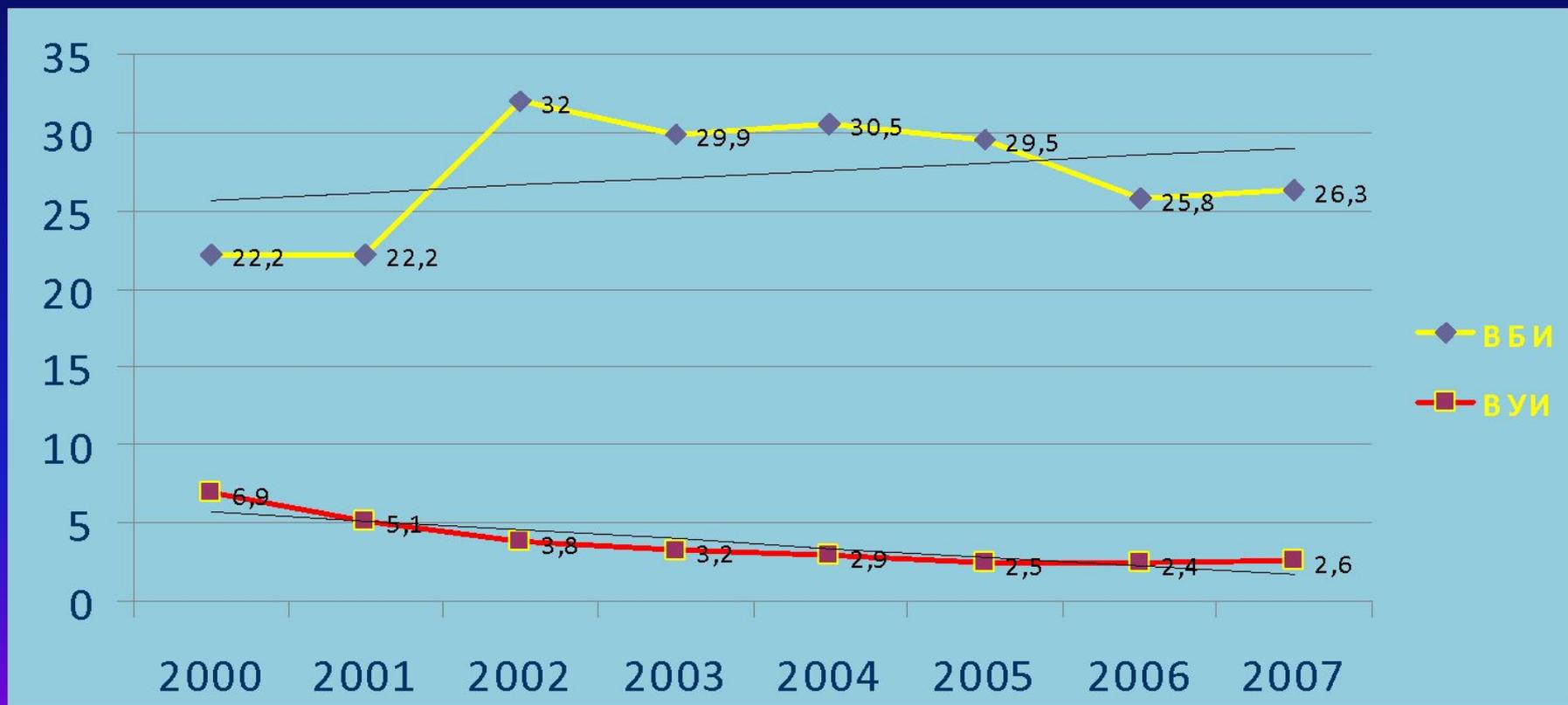
Смешанный
Ятрогенный

ВУИ занимает одно из ведущих мест в структуре неонатальной смертности, являясь причиной смерти или осложняя течение основного заболевания 37,5% умерших новорожденных
(Цинзерлинг В.А., Мельникова В.Ф., 2002).

В 88% случаев ВУИ является основным, конкурирующим, сопутствующим или фоновым заболеванием
(Нисевич Л.Л., 2006).

По данным патологоанатомов выявляют смешанные инфекции- вирусно- вирусные, вирусно - микоплазменные, вирусно - хламидийные, вирусно - бактериальные
(Талалаев А.Г., 1998-2003)

Динамика заболеваемости ВБИ и ВУИ на 1000 родившихся в г. Москве



Распространенность в/у инфицирования составляет 10-15%, возрастая до 50-70% при наличии инфекционных урогенитальных заболеваний у матери, являющихся основной причиной ВУИ.

Частота этой патологии в структуре заболеваемости беременных в течение последних 10 лет составляет 100,8- 88,8 на 1000 беременных.

В развитии ВУИ у новорожденного, ее тяжести, времени проявления имеют значение:

- **вид возбудителя, его вирулентность, тропизм к тканям плаценты и плода,**
- **пути проникновения от матери к плоду,**
- **защитные возможности матери,**
- **срок гестации, при котором произошло инфицирование и способность плода и новорожденного к иммунному ответу.**

Характер поражения при ВУИ в различные сроки беременности

Бластопатии 0-14 дней от зачатия	Гибель, формирование системной патологии, схожей с генетической
Эмбриопатии 15-75 дней	Потери беременности, первичная ФПН, истинные пороки развития
Ранние фетопатии 76-180 дней	Генерализованная воспалительная реакция, альтерация с исходом в фиброз, ложные пороки, потери беременности, ФПН
Поздние фетопатии более 180 дней	Манифестные ВУИ с поражением различных систем и органов

Сроки манифестации ВУИ

- **Врожденные инфекции** – инфицирование и развитие клинических проявлений заболевания происходят антенатально.
- В остальных случаях для развития манифестных проявлений ВУИ условно приняты первые 72 часа жизни ребенка. В современных условиях в связи с расширяющимся спектром возбудителей ВУИ, их вирулентностью, особенностями жизненного цикла, путями проникновения от матери к плоду этот срок нельзя считать абсолютным.

Например, инфекция **хламидийной** этиологии может развиваться через 7 дней после заражения, **неонатальный герпес** – на 3-ей неделе жизни, **врожденный листериоз** – через 1-2 недели после рождения, **ранний врожденный сифилис** – в первые 2 месяца жизни.

ИСХОДЫ ВНУТРИУТРОБНОГО ИНФИЦИРОВАНИЯ

1. Внутриутробная инфекция:

- неспецифический инфекционный процесс (пневмония, гепатит, менингоэнцефалит, сепсис)
- специфические ИП (врожденная краснуха, сифилис, токсоплазмоз)
- локальные инфекционные процессы кожи, глаз и т.д.

2. Неинфекционные с-мы:

- асфиксия
- ЗВУР
- недоношенность и т.д.

3. Органные дисплазии (почек, мозга и др.)

4. Носительство (здоровые)

5. Здоровые без носительства

6. Пороки развития

7. Выкидыши и мертворождения

Основные акушерские синдромы при ВУИ

- Синдром инфицирования околоплодных вод
- Синдром плацентарной недостаточности
- Хориоамнионит
- Привычное невынашивание
- Преждевременный разрыв околоплодных оболочек
- Преждевременные роды
- Инфекционно-токсический синдром
- Дородовое излитие околоплодных вод
- Синдром задержки развития плода
- Рецидивирующее невынашивание беременности.

Ультразвуковые критерии ВУИ

- Структурные изменения в ЦНС и внутренних органах плода
- Пневматоз кишечника плода
- Утолщение плаценты
- Гиперэхогенные включения в околоплодных водах
- Изменение количества околоплодных вод
- Синдром задержки в/утробного развития плода

Акушерско-гинекологический анамнез

- *Очаги инфекции в органах малого таза*
- *Первичное или вторичное бесплодие*
- *Медицинские аборты*
- *Самопроизвольные выкидыши*
- *Неразвивающаяся беременность*
- *Антенатальная гибель плода*
- *Рождение ребенка с врожденными аномалиями или с проявлениями внутриутробной инфекции*
- *Преждевременные роды*
- *Случаи смерти детей интранатально и постнатально*
- *Состояние здоровья ранее родившихся детей, особенно на первом году жизни*

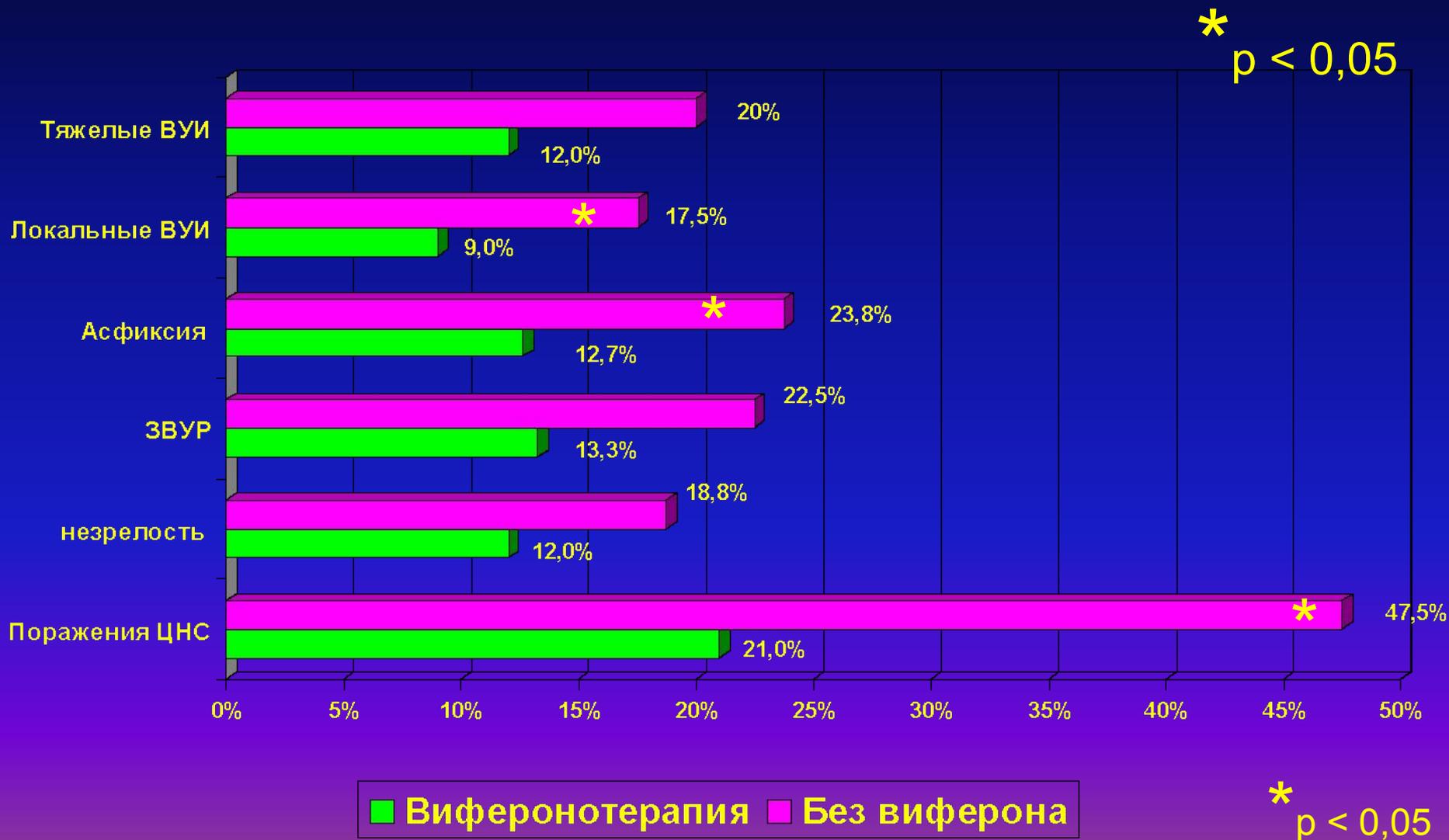
Риск внутриутробного инфицирования увеличивается при:

- **Наличии у матери во время беременности острых или обострения хронических ИВЗ, особенно в урогенитальной сфере**
- **При первичной инфекции у матери во время беременности**
- **При нарушении функционального состояния иммунной системы матери**
- **Неблагоприятном течении беременности (гестозы, угроза прерывания, патологическое состояние маточно-плацентарного барьера, маловодие или многоводие)**
- **Осложненном течении родов (преждевременное излитие околоплодных вод, длительный безводный промежуток, гипертермия у матери)**

Прогностические критерии ВУИ

- **Критерии положительного антенатального прогноза ВУИ:**
 - *выявление или обострение УГИ у матери в 3 триместре беременности;*
 - *сохраняющиеся воспалительные изменения в урогенитальной сфере к моменту родов;*
 - *отсутствие этиотропной и (или) иммунокорректирующей терапии в комплексе лечения УГИ во время беременности.*

Частота и характер патологических состояний у новорожденных в раннем периоде адаптации в зависимости от виферонотерапии матери.



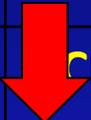
Прогностические критерии ВУИ

- Критериями **положительного интранатального прогноза ВУИ** являются:
 - *длительность безводного промежутка более 10,5 часов;*
 - *развитие хориоамнионита*

При наличии факторов риска
или прогноза развития ВУИ

- ***Обязательно проведение патоморфологического исследования последа!***

Особенности иммунитета у новорожденных с ВУИ

	Иммунитет	
	Врожденный	Адаптивный
Клетки	 CD14, незрелые нейтрофилы	 CD3, CD20  CD38, CD71, CD25
Эффекторные функции	 HLADR, ИЛ-1, ФНО-альфа  Альфа-ИФН, ИЛ-8	 гамма-ИФН, ИЛ-4, ИЛ-6  IgM
Направленность иммунного ответа	Угнетение продукции гамма-ИФН и ИЛ-4	

Особенности иммунитета у клинически здоровых новорожденных

	Иммунитет	
	Врожденный	Адаптивный
Здоровые неинфицированные новорожденные		
Клетки	Количество и зрелость не изменены	
Эффекторные функции	Не нарушены	
Направленность иммунного ответа	баланс продукции гамма-ИФН и ИЛ-4	
Здоровые новорожденные с микробной контаминацией		
Клетки	 CD14, нейтрофилы  CD16	 CD3, CD20, CD8,  CD4
Эффекторные функции	 альфа-ИФН, ИЛ-1,  ФНО-альфа	 IgG
Направленность иммунного ответа	баланс продукции гамма-ИФН и ИЛ-4	

Алгоритм обследования новорожденных группы высокого инфекционного риска

1. Оценка данных анамнеза!

2. Выявление минимальных проявлений врожденной инфекции:

- высыпания на коже и слизистых;
- кольцевидное шелушение кожи;
- затрудненное носовое дыхание;
- отделяемое со слизистых оболочек и его характер;
- дыхательные нарушения;
- вздутие живота;
- увеличение размеров печени;
- состояние пупочного кольца.

Выявление симптомов манифестации ВУИ в раннем неонатальном периоде

- *Появление и нарастание патологической неврологической симптоматики.*
- *Появление и нарастание тяжести СДР.*
- *Симптомы инфекционного токсикоза (вялость, бледность и сероватый оттенок кожи, ее мраморный рисунок).*
- *TORCH- синдром (раннее появление желтухи, гепато- и спленомегалия, анемия, тромбоцитопения, геморрагическая сыпь).*
- *Срыгивания, патологический характер весовой кривой.*
- *Отеки, пастозность передней брюшной стенки.*
- *Появление лихорадки.*

- **Лабораторное и инструментальное обследование:**
 - бактериологическое исследование слизи из зева, мазка из ануса, отделяемого из очагов инфекции на присутствие аэробной и, желательного, анаэробной флоры;
 - клинический анализ крови в 1-е сутки жизни с подсчетом ЛИИ и ИИР повторное его исследование на 3-и сутки жизни при осложненном течении неонатального периода;
 - исследование показателей системного воспалительного ответа при развитии нарушений ранней неонатальной адаптации;
 - проведение ультразвукового исследования головного мозга и внутренних органов в первые трое суток жизни;
 - при наличии инфекций TORCH-комплекса у матери выделение возбудителя у ребенка из очага инфекции или в соскобе со слизистой ротоглотки любым из доступных методов (реакция иммунофлуоресценции - РИФ, ДНК-гибридизация, ПЦР);
 - при высоком риске реализации инфекции TORCH- комплекса у ребенка (анамнестические данные) или при наличии клинических проявлений инфекции этой этиологии у ребенка следует проводить идентификацию возбудителя (культуральный метод, ПЦР, выявление антигена возбудителя).
 - проведение серологического обследования методом ИФА с количественным определением антител классов IgM и IgG (при возможности с определением avidности антител) у матери и ребенка. Обязательно повторное исследование титров специфических антител в динамике через 10-14 дней.
- **Консультации специалистов** (невропатолог, окулист и др)

Лабораторные критерии системного воспалительного ответа у новорожденных:

1. метаболический лактат-ацидоз с гипокапнией;
2. лейкоцитоз или лейкопения с нейтрофилезом или нейтропенией (менее 2000), лимфопения (менее 3000);
3. регенеративный или регенеративно-дегенеративный ядерный сдвиг нейтрофилов при числе палочкоядерных и более молодых форм более 500 в 1 мкл (в первый день жизни – более 2000 в 1 мкл), токсическая зернистость нейтрофилов;
4. индекс иммунореактивности менее 2,5 и лейкоцитарный индекс интоксикации более 3,5;
5. тромбоцитопения;
6. анемия;
7. повышение уровня СРБ и других острофазовых белков;
7. бактериемия;
8. гипергликемия более 7,5 ммоль/л;
9. гиперкалиемия более 6,5 ммоль/л;
10. СОЭ более 10мм/ч.

Принципы серологической диагностики ВУИ

- Проводится до введения препаратов крови (плазма, иммуноглобулины и т.д.)
- Обследование новорожденных и детей 1-х месяцев жизни должно проводиться одновременно с обследованием матерей
- Обследование должно проводиться методом «парных сывороток» с интервалом 10-21 день, одним и тем же методом, в одном и том же диагностическом учреждении
- Оценка результатов исследований должно проводиться с учетом особенностей характера и фазы иммунного ответа

Тактика ведения раннего неонатального периода.

- При положительном прогнозе ВУИ показано динамическое наблюдение за новорожденным в течении первых суток жизни с мониторингом основных жизненно-важных функций, исследованием центральной гемодинамики, проведение бактериологического и вирусологического обследования, определения лабораторных критериев СВО
- Антибактериальная терапия
- Противовирусная терапия
- Посиндромная терапия
- Заместительная иммунокоррекция (иммуноглобулины, виферон, ликопид, ронколейкин)

Принципы этиотропной терапии

- Раннее назначение.
- Превентивная терапия 48-72 часа.
- Стартовая терапия – эмпирическая с учетом чувствительности наиболее вероятных возбудителей ВУИ.
- Монотерапия – при превентивном курсе и при лечении локализованных среднетяжелых форм.
- Дезэскалационная терапия – при тяжелых локализованных и генерализованных ВУИ.
- В качестве противовирусных препаратов используются ацикловир и виферон.

- При наличии клинических проявлений инфекций или подозрении на них новорожденный переводится из родильного дома в неонатальный центр
- При отсутствии клинической картины заболевания новорожденный может быть выписан на участок с рекомендациями для обследования
- Повторное серологическое исследование проводится амбулаторно или по месту госпитализации
- Последующая реабилитация новорожденных с ВУИ проводится в специализированных стационарах или консультативных поликлиниках
- Дети, перенесшие ВУИ, являющиеся вирусоносителями, подлежат диспансерному наблюдению до завершения младенческого возраста.

Цитомегаловирусная инфекция

- Пути инфицирования: гематогенный, восходящий и постнатальный.
- Плацентарная недостаточность характерный симптом при ЦМВИ.
- Женщины с высоким риском внутриутробной передачи ЦМВИ: переносящие первичную инфекцию во время беременности, с сероконверсией даже при бессимптомной течения заболевания – риск инфицирования плода до 50%; с реактивацией ЦМВИ (активной репликацией вируса) – риск инфицирования плода 8-10%

Цитомегаловирусная инфекция

- **Клинический симптомокомплекс врожденной ЦМВИ:**
 - *Тромбоцитопеническая пурпура (76%)*
 - *Желтуха (67%)*
 - *Гепатоспленомегалия (60%)*
 - *Микроцефалия (53%)*
 - *Гипотрофия (50%)*
 - *Недоношенность (34%)*
 - *Гепатит (20%)*
 - *Энцефалит*
 - *хориоретинит*

Цитомегаловирусная инфекция

• **Терапия врожденной ЦМВИ:**

- из-за высокой токсичности виростатические препараты (ганцикловир, фоскарнет) не применяются
- специфический гипериммунный антицитомегаловирусный иммуноглобулин – Неоцитотект
- препараты интерферона – виферон

Профилактика при высоком риске инфицирования и отсутствии клинических симптомов – виферон.

Неонатальный герпес

- **Пути инфицирования**

- *Антенатально (гематогенный и восходящий) – 5%*
- *Интранатально – 75-80%, при такой передаче вируса частота неонатальной инфекции составляет 40-50%.*
- *В неонатальном периоде*
Инкубационный период колеблется от 2 до 30 дней.

Неонатальный герпес

- **Клинические формы**

- *Локализованная кожно-слизистая (20-40%)*
 - *Генерализованная (20-50%)*
 - *Герпетическое поражение ЦНС (30%)*
- Этиотропная терапия – ацикловир в дозе 60 мг/кг/сут независимо от формы инфекции в сочетании с вифероном.*

Неонатальный герпес

- **Ведение беременности, родов и раннего неонатального периода**
 - При первичном клиническом эпизоде герпеса менее, чем за 6 недель до родов, - плановое кесарево сечение. При дородовом излитии околоплодных вод профилактическая ценность кесарева сечения значительно снижается.
 - При первичном клиническом эпизоде герпеса более, чем за 6 недель до родов, возможно родоразрешение через естественные родовые пути, для снижения риска обострения заболевания к моменту родов целесообразно применение ацикловира в супрессивных дозах с 36 нед. беременности.
 - Вопрос о проведении кесарева сечения при обострении хронической инфекции должен решаться индивидуально, целесообразно назначение противовирусной терапии за 2-4 нед. до родов.
 - Новорожденные подлежат тщательному обследованию и проведению профилактической терапии (ацикловир, виферон).

Ветряная оспа, опоясывающий лишай

Пути инфицирования

- Антенатально
- Интранатально
- В первые 12 суток жизни

Риск эмбриофетопатического действия ВВЗ: в 1 трим. -2%, во 2 трим. -0,4%, в 3 трим.- 0%.

Инкубационный период в среднем составляет 11 дней.

Наиболее тяжелые случаи неонатальной инфекции (пневмония, геморрагическая сыпь, гипертермия) – при заболевании матери за 5 дней до и 3 дня после родов.

Ветряная оспа, опоясывающий лишай

- При подозрении на инфекцию у беременной, необходимо попытаться отсрочить роды на 3-5 дней, для возможности передачи антител плоду.
- Профилактическое применение специфического иммуноглобулина в сочетании с вифероном новорожденным:
 - Чьи матери заболели ветряной оспой за 7 дней до родов и в течение месяца после родов,
 - При контакте с больным членом семьи,
 - Недоношенные новорожденные менее 1000 г ?
- При заболевании новорожденного – этиотропная терапия (ацикловир, виферон) в сочетании со специфическим иммуноглобулином.
- Активная иммунизация против ВВЗ

Инфекции, обусловленные вирусом Эпштейна-Барр

- Самая распространенная герпесвирусная инфекция
- Уровень популяционного иммунитета 46% (дети), 90% (взрослые)
- Феномен «смены лидера» среди герпетических инфекций
- Полиморфизм патологии, повышенный тропизм к лимфоидным и кроветворным клеткам (возбудитель инфекционных болезней иммунной системы)
- Неконтролируемая проблема

Инфекции, обусловленные вирусом Эпштейна-Барр

- Острая ВЭБ-инфекция ассоциируется с инфекционным мононуклеозом
- Практически отсутствуют данные о роли ВЭБ-инфекции в акушерской и перинатальной патологии
- Активация хронической ВЭБ-инфекции в любые сроки беременности является потенциально опасной для плода, внутриутробное инфицирование – у 22 % новорожденных (Марков И.С., 2002)
- Диагностика: сероэпидемиологический скрининг – ИФА, репликативная активность - (ПЦР, ИФА)
- Успешных схем терапии нет. Применяют ацикловир и его производные, интерфероны, стандартные иммуноглобулины, специфический иммуноглобулин (вирабин).
- Рекомбинантная вакцина на стадии клинических испытаний

ВИЧ-инфекция

- **Пути передачи:**

- *Трансплацентарный*
- *Интранатальный*
- *Во время грудного вскармливания*

- **Факторы риска инфицирования плода и новорожденного:**

- *Высокий уровень вирусной нагрузки у матери*
- *Отсутствие антиретровирусной терапии по время беременности*
- *Ранний разрыв околоплодных оболочек и длительный безводный промежуток*
- *Родоразрешение через естественные родовые пути*
- *Наличие сопутствующих заболеваний гениталий*
- *Недоношенность*
- *Грудное вскармливание*

ВИЧ - инфекция

Вероятность развития врожденной ВИЧ-инфекции при отсутствии ее профилактики антиретровирусными препаратами - 30-50%(при трансплацентарном заражении), 50-70%(при интранатальном заражении). При проведении профилактической терапии риск инфицирования составляет – 1-3%.

Инкубационный период – от 3 недель до 1 года.

Критерии диагностики:

- Обнаружение АТ к ВИЧ (иммуноблотинг, 160,120,41). Материнские ВИЧ-антитела исчезают у ребенка к 18 мес.
- Определение ДНК ВИЧ (ПЦР). В первые 48 час у инфицированных детей реакция положительна в 17-38% случаев.
- Снижение уровня СД 4 лимфоцитов.

Вирусный гепатит В

- Тератогенность вируса не подтверждена.
- Частота внутриутробного заражения – 5% и зависит от наличия НВеАГ в крови матери: инфицирование детей в случае его наличия составляет 85-100%. В таких случаях наблюдается персистенция антигена, отсутствует желтуха, развивается малосимптомный гепатит, возможен его исход в цирроз и формирование первичного рака печени. Гепатит В манифестирует сразу после рождения или на 2-4 мес. жизни, при этом в 15% формируется хроническое носительство.
- Диагностика: реакция непрямой гемагглютинации, ИФА
- Профилактика: пассивно-активная иммунизация в первые часы жизни (Неогепатект+вакцина), виферон
- Данные о том, что грудное вскармливание повышает риск возникновения гепатита В у ребенка, отсутствуют.

Хламидиоз

- **Пути инфицирования:**
 - *трансплацентарный*
 - *контактный*
- **Сроки манифестации инфекции от 4-5 суток до нескольких месяцев**
- **Клинические проявления у детей:** *конъюнктивит, респираторные нарушения, назофарингит, пневмония, миокардит, артрит, менингоэнцефалит*
- **Профилактика и лечение**
макролиды, виферон, бифидум-бактерин

Врожденный сифилис

- **Показания к профилактическому лечению новорожденных:**
 - *Отсутствие лечения или неполноценное лечение матери во время беременности*
 - *Поздно начатое специфическое лечение матери (после 32 нед. беременности)*
 - *Специфическое лечение не препаратами пенициллина*
 - *Отсутствие профилактического лечения матери (если оно было показано)*

Врожденный сифилис

- **Клинические признаки раннего врожденного сифилиса:**
 - Пузырчатка
 - Ринит
 - Диффузная инфильтрация Хохзингера
 - Розеолезная или папулезная сыпь
 - остеохондрит, периоститы, остеопороз
 - Хориоретинит
 - Гепатоспленомегалия
 - Патология в ликворе (лимфоцитарный цитоз, увеличение уровня белка, положительные РИФ, КСР)
 - Положительные результаты серологических реакций
 - Положительные результаты ИФА
 - Патоморфологические изменения плаценты

Врожденный листериоз

- До 30% здоровых женщин – носители.
 - Листерии преодолевают плацентарный барьер.
 - У взрослых протекает бессимптомно или в виде гриппоподобного заболевания.
 - У новорожденных:
 - Ранняя форма развивается в первые 7 дней жизни в виде генерализованной инфекции, характерный симптом – макулопапулезная или петехиальная сыпь, летальность 60%.
 - Поздняя форма развивается после 7 дня жизни (интранатальное или внутрибольничное инфицирование), протекает легче, основное проявление – менингит.
- Инкубационный период от 3 до 45 суток.
- Этиотропная терапия: антибиотики (кроме цефалоспоринов).
 - Профилактики не существует.

Врожденный токсоплазмоз

- Число неиммунных беременных 60-70%.
- Риск инфицирования плода значителен при первичном инфицировании беременной (1% женщин инфицируются во время беременности, из них 30-40% передают инфекцию плоду).
- Исходы внутриутробного заражения: выкидыши, преждевременные роды, фиброзно-склеротические изменения в органах плода – ложные пороки, поражения мозга, глаз, печени, сердца, клинически выраженные формы от легких до крайне тяжелых.
- Лечение беременной снижает риск врожденного токсоплазмоза на 60%.

Врожденный токсоплазмоз

- **Обследование на токсоплазмоз показано при:**
 - Затянувшейся желтухе
 - Гепатоспленомегалии
 - Судорогах, гидроцефалии
 - Микрофтальме, хориоретините
 - Кальцификатах в веществе головного мозга, внутричерепной гипертензии
 - Олигофрении в сочетании с поражением глаз
 - Эпилептиформном синдроме
 - Лимфадените
 - Лихорадочном состоянии с сыпью неясной этиологии
 - Кардиомиопатии неясного генеза
 - Подостром и хроническом энцефалите, арахноидите
 - Хориоретините, увеите
 - Субфебрилитете

Врожденный токсоплазмоз

Протокол лабораторной диагностики токсоплазмоза:

1 уровень (иммунологический скрининг)

- Определение в крови специфических антител
- определение в пуповинной крови общего сывороточного IgM, а также специфических IgM

2 уровень

- Определение в крови методом ИФА специфических IgG и IgA
- Цитологическое исследование (определение тахизоитов и цист)

3 уровень

- Культуральный метод
- Определение ДНК токсоплазм методом ПЦР

Этиотропная терапия:

- Эффективна в периоды циркуляции в крови внецистных форм паразита
- Назначается циклично
- препараты пириметамин в комбинации с сульфаниламидами

СПАСИБО ЗА ВНИМАНИЕ

