

Внутриутробная инфекция

Цитомегаловирус, герпес, ветряная оспа

- Перинатальные инфекции (ПИ) — это заболевание плода или новорожденного, которые возникают в результате гематогенной (трансплацентарной), амниальной, восходящей или нисходящей инфекции, которая состоялась в позднем фетальном периоде (после 22-й недели гестации) с клиническими проявлениями заболевания в течение раннего неонатального периода.
- Внутриутробные инфекции (ВУИ) - группа инфекционно-воспалительных заболеваний плода и новорождённого, вызванных различными возбудителями, при которых инфицирование плода произошло в анте- или интранатальный период.
- Термины «внутриутробное инфицирование» и «внутриутробная инфекция» не являются синонимами. Внутриутробное инфицирование отображает факт инвазии микроорганизма в организм плода, что не всегда приводит к развитию патологических изменений. Внутриутробное инфицирование происходит значительно чаще, чем развиваются клинические проявления болезни, и потому этот термин не должен употребляться как диагноз.

- **Внутриутробная инфекция** — это заболевание плода, что возникло в результате гематогенной (трансплацентарной) инфекции с поражением плода или клиническими проявлениями инфекции после рождения ребенка.
- Поражение плода происходит, преимущественно, в течение раннего фетального периода с формированием врожденных аномалий развития или специфического симптомокомплекса (ЗВУР, гидроцефалия, гепатоспленомегалия, тяжелая желтуха).

TOROCM

Cytomegalovirus

- Цитомегаловирусная инфекция – широко распространенная вирусная инфекция из семейства бета-герпесвирусов, характеризующаяся многообразными проявлениями от бессимптомного течения до тяжелых генерализованных форм с поражением внутренних органов и центральной нервной системы.
- Врожденная цитомегаловирусная инфекция является результатом, как правило, трансплацентарной передачи возбудителя (при первичном заражении неиммунной беременной, реактивации ранее приобретенной инфекции во время беременности или при заражении иммунной беременной другим штаммом цитомегаловируса) от матери к плоду, реже – при заражении плода в интранатальном периоде (при наличии цитомегаловирусного поражения родовых путей). В период новорожденности заболевание может протекать в манифестной и субклинической форме (последнее – чаще при заражении в интранатальном периоде).

- Внутриутробное инфицирование плода ЦМВ у женщин с первичной ЦМВИ достигает 40-50%. При этом у 5- 18% инфицированных детей развивается манифестная форма заболевания с тяжелым течением.
- Трансплацентарное инфицирование в 1 триместре приводит к порокам развития ЦНС, хориоретинитам, блокаде проводящих путей сердца.
- Инфицирование на более поздних сроках может приводить к развитию прогрессирующей желтухи, геморрагическому синдрому, гепатоспленомегалии, пневмонии.
- В дальнейшем у этих детей велика вероятность (90%) развития нарушений слуха, эпилепсии, задержки умственного и психомоторного развития, атрофии зрительного нерва, различных нарушений речи.

- При вторичной инфекции в период беременности факторы специфического иммунитета у матери (анти ЦМВ-антитела, анти ЦМВ Т (СД 8)-лимфоциты обеспечивают действенную защиту плода от инфицирования и развития тяжелых форм болезни. В результате риск внутриутробного инфицирования ЦМВ не превышает 2%.

- При интранатальном инфицировании вирус поступает в организм за счет аспирации, заглатывания инфицированных околоплодных вод или секретов родовых путей матери.
- Новорожденный может быть заражен ЦМВ инфицированным молоком, что имеет особое значение для детей с экстремально низкой массой тела при рождении.
- Инфицирование детей ЦМВ в родах или сразу после рождения обычно не ассоциируется с клинически выраженной болезнью, иначе реагируют недоношенные дети с ЭНМТ, у которых постнатальное инфицирование приводит к поражению дыхательных путей (пневмония, бронхиолит). В то же время даже при бессимптомном течении врожденной ЦМВИ у 5-17% детей в дальнейшем могут быть различные нарушения здоровья.

Классификация

- МКБ-10: P35.2 – врожденная цитомегаловирусная инфекция

- Клиническая классификация:

Острая врожденная ЦМВИ (клинические формы):

1. Манифестная форма (с указанием ведущих проявлений)
2. Субклиническая форма (с указанием способа верификации диагноза).
3. Осложнения

Манифестная форма

- Врожденная ЦМВИ, манифестная форма является результатом трансплацентарного заражения плода, как правило, при первичной ЦМВИ у беременной во втором-начале третьего триместров беременности.
- Наиболее тяжелым является «цитомегаловирусное заболевание с включениями», характеризующееся поражением костного мозга, печени, ЖКТ и нервной системы.
- **Клинические симптомы:** низкая масса при рождении, желтуха (гемолитическая и печеночная), гепатит, гепатоспленомегалия, геморрагический синдром (петехии, мелена и др.) как следствие тромбоцитопении и коагулопатии), пневмония, судороги, менингоэнцефалит, ВЖК, ПВЛ, интерстициальный нефрит, хориоретинит, кератоконъюнктивит.
- **Прогноз:** Летальность 10-20%

Из обследования:

- **Ликвор:** повышение белка (норма 0,16 - 0,33 г/л), умеренный плеоцитоз (норма вентрикулярная жидкость 0—1, цистернальная жидкость 0—1, люмбальная жидкость 2—3)
- **Моча:** ЦМВ – клетки (в норме отсутствуют)
- **Нейросонография, КТ, МРТ головного мозга:** перивентрикулярные кальцификаты, вентрикуломегалия, микроцефалия

Субклиническая форма

- В этом случае клинические и инструментальные признаки заболевания у новорожденного отсутствуют, диагноз инфекционного заболевания устанавливается на основании лабораторных исследований.
- У значительной части таких детей (до 15 %) в течение первых 3-6 месяцев жизни постепенно начинают формироваться задержка психомоторного развития, нейросенсорная тугоухость, хориоретинит, дефекты зубов («поздние» проявления врожденной ЦМВИ).
- Снижение слуха (вплоть до глухоты) может прогрессировать в течение нескольких лет.

Осложнения

- Микроцефалия
- Детский церебральный паралич
- Эпилепсия
- Атрофия зрительных нервов
- Задержка развития и низкий IQ
- Хронические гепатиты и циррозы печени
- Поражения почек (кистозные дисплазии, нефротический синдром)
- Пневмосклероз
- Поражение внутреннего уха - глухота

Диагностика

- Стандартом обследования беременной является определение величины специфических антител классов Ig M и Ig G, величины авидности Ig G в сыворотке крови методами иммуноферментного (далее – ИФА) или иммунохемилюминисцентного анализов (далее – ХЛИА), выполняемых первично при постановке диагноза «беременность».

- Если лабораторный скрининг/мониторинг беременных на ЦМВИ не является обязательным в регионе в соответствии с регламентирующим документом, такое обследование должно быть проведено по клинико-инструментальным показаниям (С).
- **Клинические показания:**
 - возраст беременной младше 20 лет (С);
 - беременные, перенесшие (особенно, в первой половине беременности) ОРЗ подобное заболевание с незначительными катаральными проявлениями, в сочетании с лимфаденопатией, гепатолиенальным синдромом (С);
 - беременные, у которых в периферической крови выявлены атипичные мононуклеары (D);
 - беременные, работающие в организованных детских коллективах (детский сад, школа), а также беременные, чьи дети посещают эти коллективы (D)

- Показания к обследованию, определяющиеся результатами инструментальных исследований (ультразвуковые признаки ЦМВИ плода):
 - задержка внутриутробного развития плода;
 - церебральная венрикуломегалия;
 - микроцефалия;
 - внутричерепные кальцификаты;
 - асцит, гидроторакс;
 - «неиммунная водянка» плода;
 - мало- или многоводие;
 - гиперэхогенность кишечника плода;
 - кальцификаты в печени;
 - утолщение и кальцификаты в плаценте

- При наличии лабораторных и клинико-инструментальных признаков первичной (обострения латентной, суперинфекции) ЦМВИ рекомендуется исследование амниотической жидкости, полученной при амниоцентезе (выполняется не ранее 7 недель от предполагаемого времени начала заболевания/обострения/суперинфекции и не ранее 21-й недели гестации) методом ПЦР или вирусологическим методом (культивирование ЦМВ) (В)

- При отсутствии возможности выполнения амниоцентеза беременной рекомендуется проведение этиотропной терапии ЦМВИ (С).
- В этом случае, а также в случае отсутствия при первичном ультразвуковом исследовании плода признаков врожденной ЦМВИ выполняются повторные ультразвуковые исследования плода в режиме скрининга каждые 2-3 недели (С).
- Выявление в ходе ультразвукового мониторинга плода признаков прогрессирования врожденной ЦМВИ может являться показанием для искусственного прерывания беременности по медицинским показаниям до 16 недель (С) с обязательным проведением пренатального консилиума с участием акушера-гинеколога, неонатолога, инфекциониста, клинического психолога (В).

Лечение врожденной ЦМВИ

Аntenатальная терапия

- Методом антенатальной терапии врожденной ЦМВИ на сегодняшний день является применение гипериммунного иммуноглобулина (**Неоцитотект**) **200 МЕ/кг/сут внутривенно в течение 3 дней (В)** – нивелирует УЗ- маркеры заболевания, а также способствует элиминации вируса к возрасту 6 мес по данным лабораторного обследования.

Постнатальная терапия

Этиотропная терапия

- **Ганцикловир (цивелин)** ингибирует ДНК-полимеразу ЦМВ и тем самым его репликацию. **Вводят внутривенно медленно в течении 1 часа 6 мг/кг (разовая доза) 2 раза в день. Курс 14-21 день, затем при необходимости продолжения терапии, переходят на прием внутрь 6 мг/кг в сутки.** Применяют лишь при жизнеугрожающем течении болезни у новорожденных.
- **Валганцикловир** (предшественник ганцикловира) является менее токсичным по сравнению с ганцикловиром. Нейтропения развивается у 34% больных, леченных ганцикловиром и у 20%, получавших валганцикловир.(Red Book 2015). **Валганцикловир назначается энтерально, внутрь 16 мг/кг 2 раза в сутки в течении 6 месяцев . При невозможности назначить внутрь валганцикловир, ребенку в/в назначают ганцикловир.**
- **НеоЦитотект (иммуноглобулин)** внутривенно в дозе 1 мл/кг массы тела **через 1 день или 4 мл/кг каждые 4 дня до обратного развития симптомов заболевания.** Обычный курс 6-10 введений.

TORCH

- Herpes simplex
- Varicella, Zoster

Герпетическая инфекция

Этиология и патогенез

- Заболевание вызывается вирусом простого герпеса *Herpes simplex*. Вирус длительно циркулирует в организме человека, в основном в латентной форме, активизируется во время различных стрессовых ситуаций, в том числе при беременности.
- Плод инфицируется при прохождении через родовые пути, входными воротами являются слизистые оболочки и кожа.
- Возможна трансплацентарная передача вируса.

По Международной классификации болезней 10-го пересмотра (МКБ-10) заболевания, вызванные вирусом простого герпеса, группируются следующим образом:

(B00) Инфекции, вызванные вирусом простого герпеса [herpes simplex]

- (B00.0) Герпетическая экзема
- (B00.1) Герпетический везикулярный дерматит
- (B00.2) Герпетический гингивостоматит и фаринготонзилит
- (B00.3) Герпетический менингит
- (B00.4) Герпетический энцефалит
- (B00.5) Герпетическая болезнь глаз • (B00.7) Диссеминированная герпетическая болезнь
- (B00.8) Другие формы герпетических инфекций
- (B00.9) Герпетическая инфекция неуточненная (A60.)

Аногенитальная герпетическая вирусная инфекция [herpes simplex]

- (A60.0) Герпетические инфекции половых органов и мочеполового тракта
- (A60.1) Герпетические инфекции перианальных кожных покровов и прямой кишки
- (A60.9) Аногенитальная герпетическая инфекция неуточненная

По степени распространенности процесса выделяют:

1. Локализованные формы (поражение одного участка кожи, слизистых оболочек, одного органа)
2. Распространенные (поражения распространены на обширных участках кожи и слизистых оболочках)
3. Генерализованные (одномоментные поражения нескольких органов и тканей).

Клиническая картина герпетической инфекции

- Плод или рождается с признаками инфекции, или они появляются в первые 1-2 недели жизни.
- Патогномоничным признаком является везикулярная сыпь на коже, слизистых оболочках полости рта и глаз.
- Обычно отмечают желтуха с увеличением прямого билирубина, гепатоспленомегалия, неврологическая симптоматика.

Диагностика:

- Клиническая картина
- Эпид.анамнез (контакт с больным)
- Иммунофлюоресцентный метод:
обнаружение антигенов вируса в мазках-отпечатках из содержимого везикул и афт
- Молекулярногенетический: выявление ДНК вируса методом ПЦР с очага поражения, из крови и ЦСЖ
- Серологический: нарастание титра специфических антител в 4 раза и более в РСК, определения IgM в ИФА

Лечение

- **Ацикловир** рекомендован в качестве препарата 1-го выбора всем новорожденным, инфицированным ВПГ-1 и ВПГ-2
- *Оптимально вводить препарат внутривенно медленно в течении часа (предупреждение образования кристаллических преципитатов в почечных канальцах). в физиологическом растворе в дозе 60 мг/кг/сутки доношенным, разделенной на три равных введения через каждые 8 часов.*
- *Недоношенным с массой тела менее 1500 г- 40мг/кг в сутки на 2 введения с интервалом 12 часов.*
- *Длительность лечения 14 суток при локализованной ВПГ-инфекции, 21 и более суток – при остальных клинических формах.*
- *После окончания курса внутривенной терапии ацикловиром у детей с герпетическим энцефалитом необходим месячный курс назначения его внутрь 75 мг/кг (разовая доза) 2 раза в сутки.*

Рекомендован **интерферон альфа 2-в** в комплексной терапии ВПГ–инфекции с высокоактивными антиоксидантами (суппозитории)

- *Препарат рекомендован в качестве иммуномодулирующего противовирусного средства в комплексной терапии ВПГ–инфекции новорожденным:*
- *>34 недель по 150 000 МЕ 2 раза/сутки курсом 5 суток. Рекомендованы 2-5 курсов терапии с интервалом между курсами в 5 суток*
- *<34 недель по 150 000 МЕ 3 раза/сутки курсом 5 суток. Рекомендованы 2-5 курсов терапии с интервалом между курсами в 5 суток.*

TORCH



- Herpes simplex
- Varicella Zoster

- Возбудитель ветряной оспы — вирус *Varicella-Zoster* — относится к 3-му типу вирусов из семейства *Herpesviridae*, подсемейству α -вирусов 3 типа, содержит ДНК. Размеры вириона достигают 150—200 нм в диаметре. Вирус поражает ядра клеток с формированием эозинофильных внутриядерных включений, может вызывать образование гигантских многоядерных клеток

Классификация по МКБ X-го пересмотра

Вирусные инфекции, характеризующиеся поражением кожи и слизистых оболочек»:

- B01 Ветряная оспа (Varicella)
- B01.0 Ветряная оспа с менингитом (G02.0*)
B01.1
- Ветряная оспа с энцефалитом (G05.0*)
- B01.2 Ветряная оспа с пневмонией (17.1*)
- B01.8 Ветряная оспа с другими осложнениями
- B01.9 Ветряная оспа без осложнений

- Заражение беременной женщины ветряной оспой опасно для плода в первом и во втором триместрах беременности. В начале беременности это заболевание может привести к гибели плода.
- У новорожденных может отмечаться **врожденный синдром ветряной оспы**, который включает в себя поражение кожи, аномалии скелета, пороки развития ЦНС, поражение глаз, задержку развития.
- Заражение на сроке после 20 недель, приводит к врожденной инфекции, но без развития эбриопатий.

- Всем беременным, переболевшим ветрянкой на ранних сроках беременности, рекомендуется проводить УЗИ на 22-23 нед беременности для выявления типичных пороков развития.

- Инфицирование на поздних сроках беременности или сразу после рождения характеризуется как **неонатальная ветряная оспа**.
- Клиника проявляется в течение 10-12 первых дней жизни, так как передается трансплацентарно непосредственно перед родами.
- Если высыпания появились после 12го дня, то возможно имело место постнатальное заражение.

- Наиболее тяжело протекает заболевание у новорожденных, матери которых заболели в последние 5 дней до родов или в первые 2 дня после родов.
- При тяжелом течении у младенцев появляется высокая температура, пневмония и геморрагическая кожная сыпь.
- Летальность 20-30%
- Появление осложнений 20-50%

Мероприятия в родах и после родов

- При подозрении на ветрянку у роженицы следует попытаться отсрочить роды на 3-4 дня, чтобы материнские антитела могли передаться плоду
- Если токолиз не удался, то сразу после родов новорожденному вводят **VZ-иммуноглобулин**
- При массивных высыпаниях на половых органах женщины, решить вопрос в пользу кесарева сечения.

Пассивная профилактика

- Варицеллон 0.2-0.4 мл/кг в/м
- Иммуноглобулин *Varicella Zoster* в дозе 125 ед/10 кг

- Ребенка изолируют от матери, пока не минует опасность заражения. Наблюдение осуществляется в течение 14 дней, даже при отсутствии симптомов.
- При развитии заболевания, назначают **Ацикловир в дозе 5 мг/кг каждые 8 часов в/в в течение 5-7 дней**
- При раннем появлении симптомов назначают **Ацикловир в дозе 30 мг/кг/сутки**
- Рекомендуется обязательное грудное вскармливание или сцеженное молоко для передачи защитных антител

Диагностика

- ИФА на наличие IgG и IgM
- Определение титра антител

Специфическая профилактика

- При планировании беременности стоит провакцинироваться при отсутствии иммунитета от VZ.
- Вакцины живые: **Варилрикс** и **Окавакс**
- **Окавакс 1 доза для старших детей и взрослых**
- **Варилрикс дети от 12 мес до 3 лет 1 доза (0.5 мл); старше 13 лет и взрослые – двукратно с интервалом 6-10 недель.**
- **Иммунитет сохраняется в течение 20 лет**