



Запорізький державний медичний університет
Кафедра дитячих хвороб ФПО

ВНУТРИУТРОБНІЕ ИНФЕКЦИИ У ДЕТЕЙ

ЛЕКЦІЯ

Цикл тематичного удосконалення лікарів
«Актуальні питання педіатрії»
2016р.

ЗАГАЛЬНА ЦІЛЬ

- удосконалити знання і вміння лікарів-курсантів з питань діагностики, лікування вуї у новонароджених та немовлят



Конкретні цілі. Уміти:

- Оволодіти методикою діагностики ВУІ в у новонароджених та немовлят; вмінням проводити диференціальну діагностику з іншими захворюваннями немовлят; призначати лікування з урахуванням особливостей перебігу, етіологічного чинника в конкретної дитини.

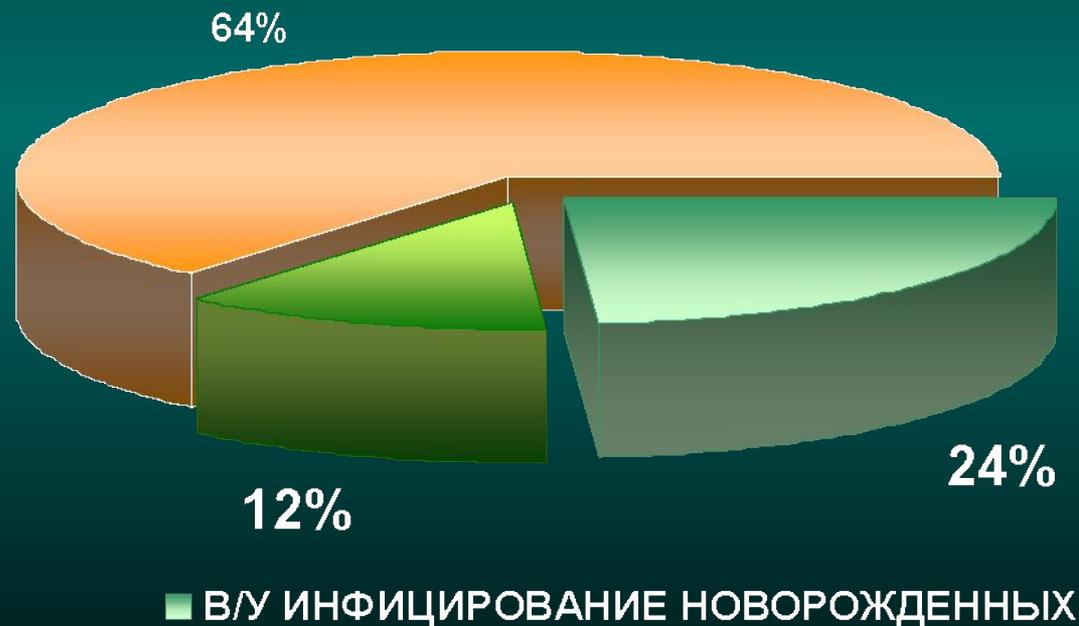
АКТУАЛЬНОСТЬ. Возможные неблагоприятные последствия перинатальных инфекций

Приказ Министерства здравоохранения Украины "Перинатальні інфекції" от 27.02.2007 №906

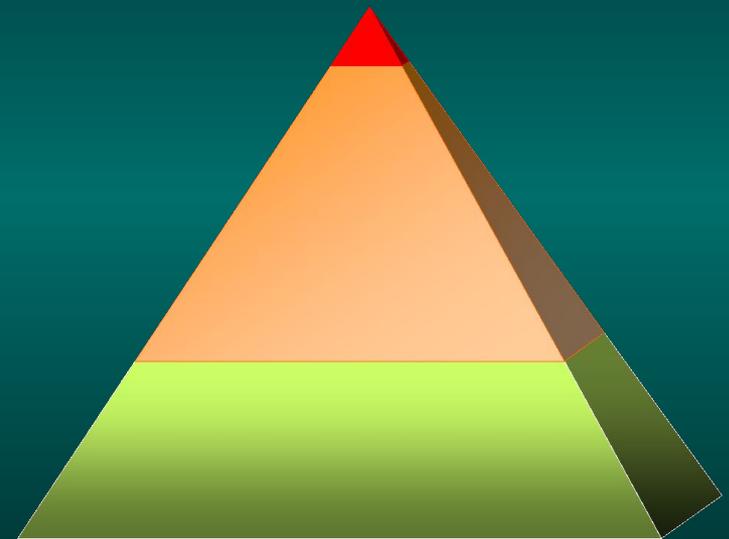
- перинатальные потери;
- задержка внутриутробного развития плода;
- преждевременные роды;
- врожденные пороки развития
- острые инфекции в новорожденного;
- персистирующие инфекции у новорожденного (латентный или медленно текущий хронический инфекционный процесс);
- бессимптомные инфекции с поздними клиническими проявлениями;
- инвалидность с детства.

Частота распространения ВУИ не известна.

- **Внутриутробно инфицированы от 27 до 36% детей, рожденных живыми, в числе которых более 2/3 недоношенных.**



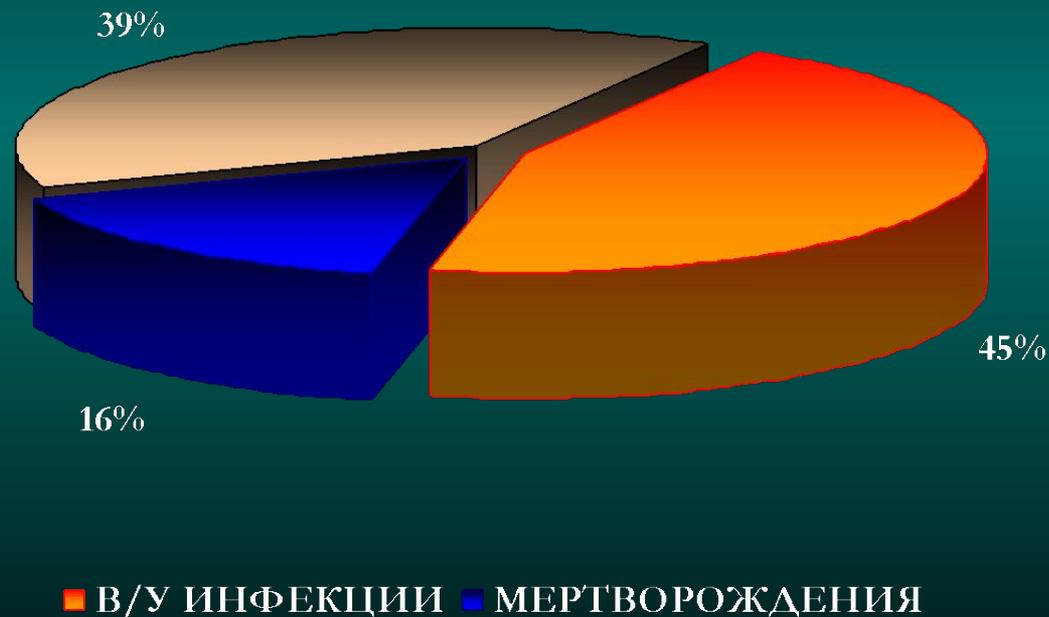
- Под **инфицированием** следует понимать предполагаемый факт проникновения в организм микроорганизмов, при котором может не выявляться признаков инфекционной болезни.
- Этот термин не должен употребляться как диагноз.
- Под **инфекцией** следует понимать установленный факт проникновения в организм микроорганизмов,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



■ инфицирование

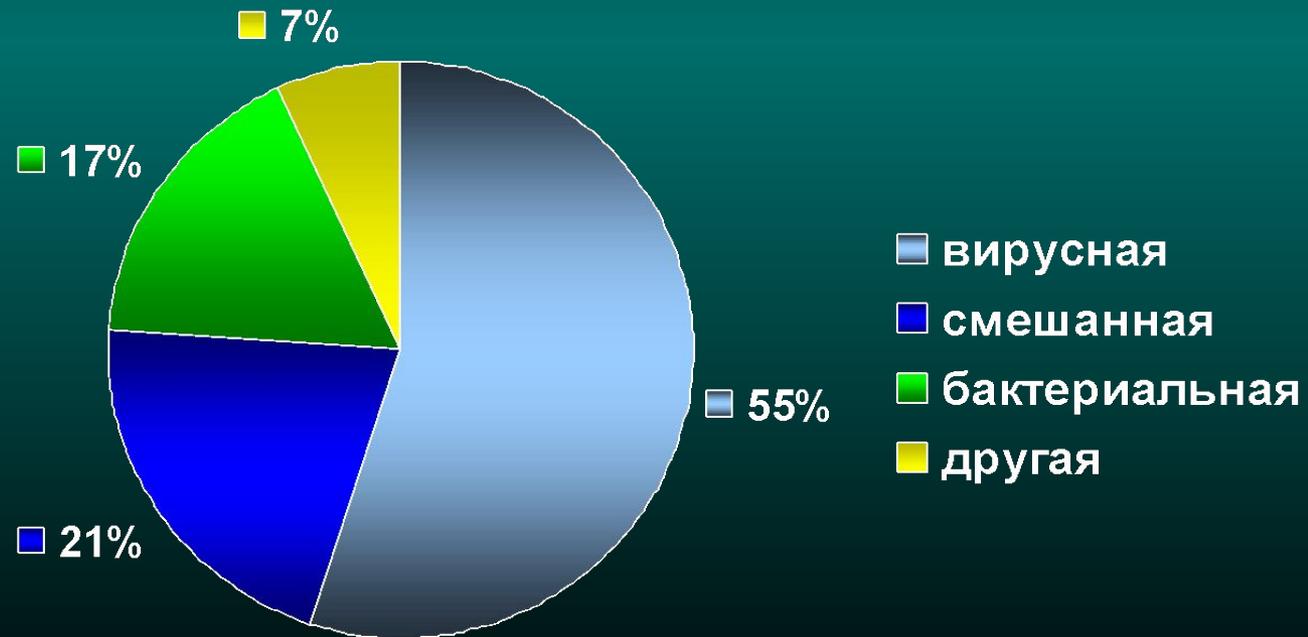
■ ВУИ

- В структуре смертности новорожденных гибель от внутриутробных инфекционных заболеваний – от 11 до 45%, мертворождаемость - 16%.



- В структуре перинатальной смертности при ретроспективном морфологическом исследовании 601 случая умерших детей частота внутриутробной инфекции составляла – 52%.
- В этиологической структуре преобладает вирусная инфекция 55-60% и смешанная – 20-25% случая. Бактериальная инфекция составляет – 16-20% случая.

Valeriu David Румыния



- 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).

- Все эти инфекции объединяет **общее свойство** — **плод или новорожденный инфицируются от матери**
- Инфицирование плода может быть вызвано как **острой** материнской инфекцией, так и **активацией хронической**;

- 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
- Риск заражения плода при первичном инфицировании матери во время беременности составляет в среднем 50 %, то есть каждый второй ребенок, вынашиваемый первично инфицированной матерью является обреченным.

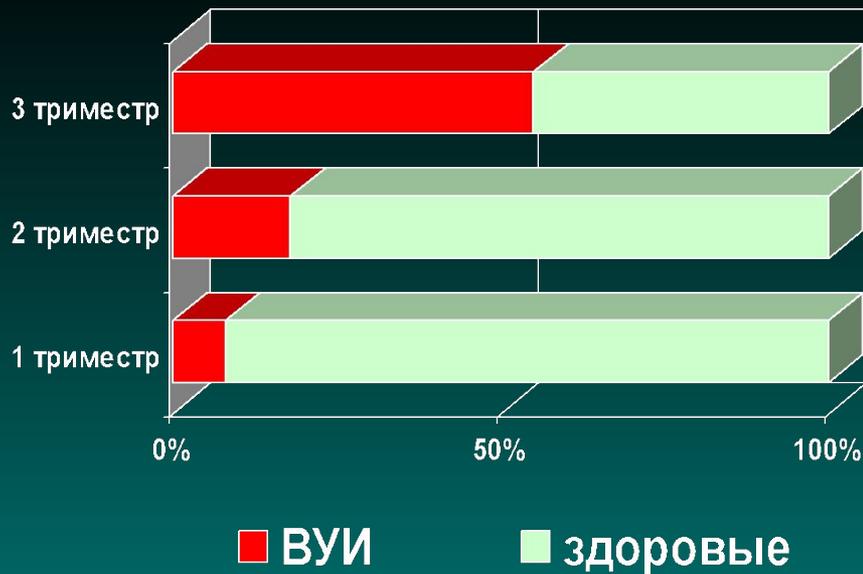
- Врожденными или **внутриутробными инфекциями (ВУИ)** называют те **инфекционно–воспалительные** заболевания, источником которых является мать, а **инфицирование** произошло в **анте– или интранатальный периоды**.
- Обязательным условием внутриутробного инфицирования является наличие у матери очага инфекции (роль сбора анамнеза).

Частота клинической манифестации зависит от:

1. вида вируса или микроорганизма
2. пути передачи от беременной к плоду

Тяжесть и характер клинических проявлений зависит от:

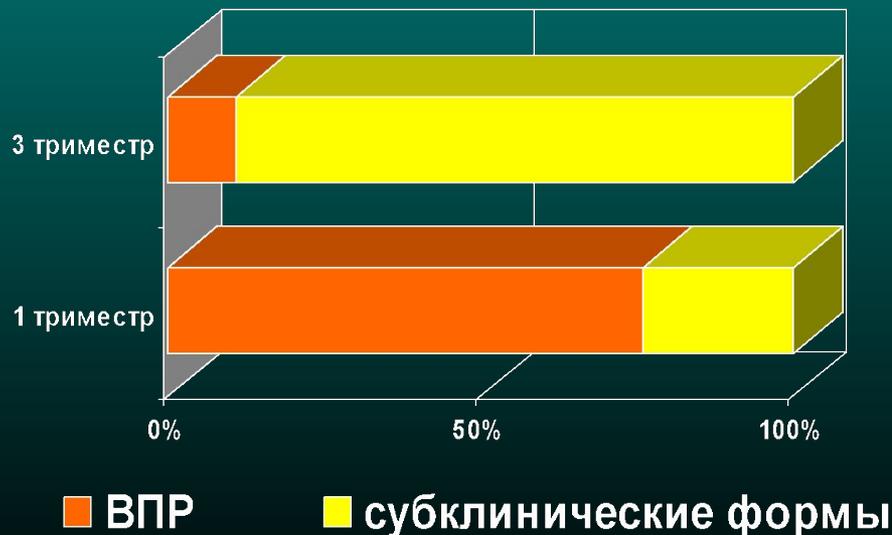
1. сроков инфицирования (фаза фето-или эмбриогенеза) – в большей мере
2. вида возбудителя или микроорганизма – в меньшей мере



- Вероятность инфицирования плода возрастает со сроком гестации

- **Тяжесть** поражений ВУИ выше при инфицировании в ранние сроки гестации

- 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.



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

- Valeriu David Румыния
- Вертикальная трансмиссия инфекционных возбудителей достоверно чаще наблюдается при **хронических уро–гинекологических заболеваниях** (хр. кольпит, цервицит, сальпингоофорит, цистит, бессимптомная бактериурия, хронический и гестационный пиелонефрит, бак.вагиноз, кандидоз).
- При этом было отмечено, что наиболее часто у родильниц выявляли **Ureaplasmae urealyticum** (70%). Уреаплазма при этом в 33% случаев определялась в виде ассоциации с другими микроорганизмами (Ureaplasmae urealyticum + Mycoplasma hominis – 17%; Ureaplasmae urealyticum + Chlamidia trachomatis – 8%; Ureaplasmae urealyticum + HHV-1 – 8%), а у 37% родильниц – в виде моноинфекции.



- В результате инфекционной патологии половых путей у беременных в 13 раз увеличивается частота самопроизвольных выкидышей, в 6 раз — преждевременных родов, в 3 раза — хориоамнионита, в 4—5 раз — эндометрита.
- При этом проведение специфической терапии, направленной на элиминацию возбудителя из организма, зачастую оказывается неэффективным или дающим временный эффект, приводя к рецидиву заболевания в 30—50% случаев.

- У **новорожденных**, также как и у их матерей, в **этиологической структуре** преобладала *Ureaplasma urealyticum* (58%).
- У **25%** детей внутриутробное инфицирование было обусловлено вирусом **цитомегалии**.
- ***Mycoplasma hominis*** обнаруживали у **17%** новорожденных.

- Как проявление ВУИ у **новорожденных** - преобладает СДР – 162 ($75\pm 3\%$) случая.
- Среди основных факторов в этиологии СДР важную роль играют **инфекционные** 155 случая (96%), в частности вирусной и смешанной этиологии, соответственно – $59\pm 4\%$ и $19\pm 6\%$, бактериальная инфекция – $14\pm 7\%$.
- Данные, полученные методом электронной микроскопии, позволяют утверждать, что возникновение СДР при бактериальной инфекции возможно в результате **нарушения образования гликогена, который является важным компонентом в синтезе сурфактанта.**

- **Наиболее высокий риск** инфицирования плода наблюдается при **первичной** инфекции беременной женщины

Таким образом, в развитии инфекционного заболевания у плода, в тяжести поражения, локализации патологического процесса, темпах реализации и проявлениях имеют значение

- срок беременности
- вид возбудителя,
- его вирулентность,
- пути проникновения микроорганизмов от матери к плоду
- тропизм возбудителя к органам и тканям плода,
- защитные резервы матери и способность плода к иммунному ответу.
- степень созревания плаценты,

Такие факторы совместно определяют конечный результат перинатальных инфекционных заболеваний

Практические аспекты вышеизложенного состоят в следующем

- **обследование новорожденного должно быть проведено до начала использования в лечении ребенка препаратов донорской крови;**
- **результаты обследования ребенка всегда необходимо сопоставлять с результатами обследования матери;**
- **наличие специфических иммуноглобулинов класса G в титре равным или меньшем, чем титр соответствующих антител матери, свидетельствует не о внутриутробной инфекции, а о трансплацентарной передаче материнских антител;**

Практические аспекты вышеизложенного состоят в следующем (продолжение)

- наличие специфических иммуноглобулинов класса М в любом титре свидетельствует о первичном иммунном ответе плода или новорожденного на соответствующий бактериальный/вирусный антиген может быть **косвенным признаком внутриутробного контакта с агентом**;
- отсутствие специфических иммуноглобулинов класса М в сыворотке крови новорожденных **не исключает** возможность внутриутробной или интранатальной инфекции.

Авидность - характеризует скорость и прочность связи АГ и АТ.

В начале инфекционного процесса нарастает Иг М и низкоавидные ИГ G,

По мере стихания остроты процесса – нарастают высокоавидные ИГ G, которые вытесняют Иг М

Подтверждение активной инфекции - наличие низкоавидных АТ специфических иммуноглобулинов класса G и нарастание их титров в динамике.

Иммунитет плода и новорожденного

- **Не отменяйте грудное вскармливание при наличии у матери инфекции.**
- Отмена оправдана лишь в случае ВИЧ/СПИД - инфекции и во время острого периода высококонтагиозных инфекционных заболеваний, которые передаются респираторным путем (временно).

Общие признаки перинатальных инфекций

Приказ Министерства здравоохранения Украины от 27.12.2007 №906

- малосимптомная клиническая картина у матери;
- симптомокомплекс у плода/новорожденного:
 - задержка развития плода;
 - желтуха;
 - гепатоспленомегалия;
 - экзантемы;
 - поражение ЦНС и органов кровообращения;
 - персистирующее течение заболеваний у новорожденного;
 - склонность к генерализации;
- врожденные пороки развития.

Критерии внутриутробной инфекции

1 группа критериев

ВУИ должна быть заподозрена при наличии у новорожденного следующих клинических, лабораторных или инструментальных признаков:

1. Появление на коже в первые 2 дня **элементов пиодермии, герпетических или розеолезных высыпаний.**
2. Наличие при рождении плотной, увеличенной **печени, селезенки.**
3. **Желтуха с первых дней** жизни при отсутствии гемолитической болезни.
4. **Внутриутробная гипотрофия.**

Первые 3 признака являются абсолютным доказательством внутриутробной инфекции.

Внутриутробная гипотрофия изолированно может встречаться при самых различных вариантах неблагоприятно протекавшей беременности без инфицирования.

Следует также осмотреть плаценту. Наличие полнокровия, микронекрозов, микротромбов, а также излитие мекониальных мутных околоплодных вод с неприятным запахом, говорит в пользу внутриутробного инфицирования.

Критерии внутриутробной инфекции

2 группа критериев

Дополнительные клинические признаки, лабораторные и инструментальные данные:

- пороки развития или стигмы дисэмбриогенеза,
- неиммунная водянка плода,
- микро- или гидроцефалия,
- лихорадка в первые сутки жизни,
- неврологические расстройства (в том числе судороги), впервые зарегистрированные через несколько дней после рождения,
- интерстициальная пневмония,
- кардит,
- кератоконъюнктивит,
- катаракта или глаукома,
- изменения в периферической крови (тромбоцитопения, анемия, увеличение СОЭ, лейкопения, лимфоцитоз, моноцитоз, эритробластоз), выявляемые в первые дни жизни,
- характерные изменения при нейросонографии (кисты, рассеянные и перивентрикулярные кальцификаты мозга).

Выявление двух или более из указанных признаков позволяет отнести новорожденного в группу высокого риска по внутриутробной инфекции.

Критерии внутриутробной инфекции

3 группа критериев

Симптомы интоксикации в раннем неонатальном периоде (7 дней):

- частые обильные срыгивания, рвота,
- большая первоначальная потеря массы тела,
- признаки угнетения ЦНС,
- выраженная мышечная гипотония
- серый колорит кожи.

Свидетельствуют о ВУИ при наличии критериев 1 и 2 групп

- ВУИ в период новорожденности не имеют специфической клинической картины.
- Диагностика TORCH-инфекций по клиническим проявлениям (без привлечения специфических микробиологических исследований) приводит к диагностическим ошибкам в 90—95% случаев.
- И тем не менее, показаниями для обследования на ВУИ должны служить неспецифические симптомы инфекционного процесса.

К ультразвуковым признакам внутриутробной инфекции относятся:

- гипоплазия амниона (амниотическая полость менее 10—12 мм);
- гипоплазия хориона (в норме максимальная толщина хориона соответствует сроку гестации или отстает от него на 2—4 мм. Отставание толщины хориона более 5 мм рассматривается как гипоплазия).
- изменение размеров желточного мешка или его отсутствие;
- деформированное плодное яйцо;
- низкое расположение плодного яйца;
- раннее маловодие (несоответствие диаметра плодного яйца гестационному сроку).

Оценка результатов серологических исследований на TORCH – инфекцию

Приказ Министерства здравоохранения Украины от 27.12.2007 №906

IgM	IgG	Интерпретация результатов
+	-	Ранняя фаза острой инфекции
+	+	Острая инфекция или обострение хронической
-	+	Состояние иммунитета после перенесенной инфекции
-	-	Группа риска (угроза возникновения острой первичной инфекции)

Скрининг всіх беременних при взятті на учет

Приказ Министерства здравоохранения Украины от 27.02.2007 №906

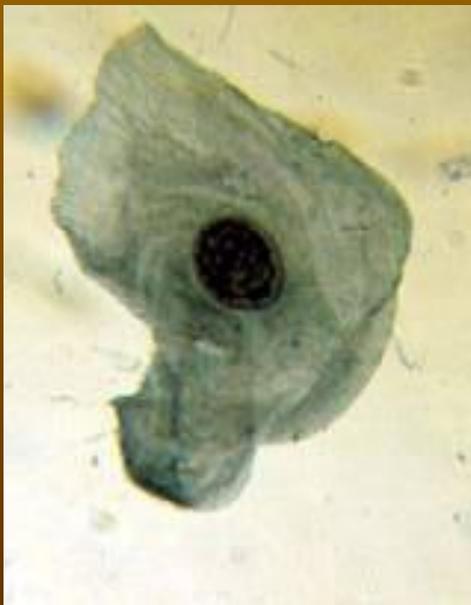
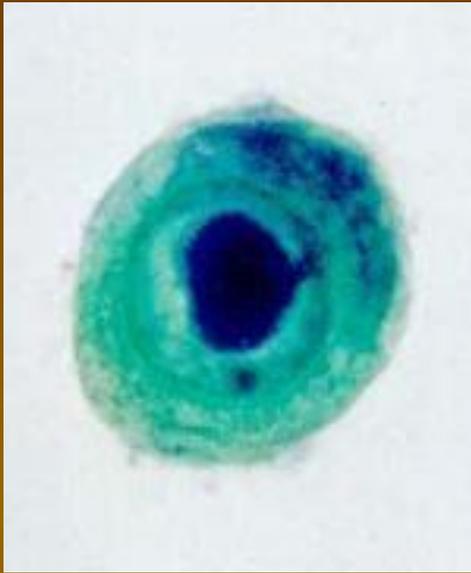
Інфекція	Клінічні прояви у вагітної	Клінічна значущість для плода/ новонародженого	Тактика лікаря при веденні вагітної
Безсимптомна бактеріурія	Проявів немає. Можливий перехід в маніфестну інфекцію сечових шляхів – гострий цистит, гострий пієлонефрит. Високий ризик передчасних пологів.	Затримка росту плода Недоношеність Мала маса новонародженого	Скринінг усіх вагітних при взятті на облік – бактеріологічне або двократне мікроскопічне дослідження сечі або визначення нітритів в сечі (А). Антибіотикотерапія пероральною однократною дозою (фосфоміцину трометамол) або упродовж трьох днів (напівсинтетичні пеніциліни, цефалоспорини, нітрофураетолін). Контроль бактеріурії – через 1 місяць.
Сифіліс	Твердий шанкр, регіонарний склераденіт, плямисто-папульозна висипка на тулубі, кінцівках, слизових оболонках, геніталіях, лімфаденопатія	Мертвонародження Ранній вроджений Сифіліс Пізній вроджений сифіліс	Скринінг усіх вагітних (А) - при взятті на облік та в 28-30 тиж. вагітності. Лікування проводять спільно з дерматовенерологом. Грудне вигодування не протипоказане. Ізоляція породіллі не потрібна

Скрининг всіх беременних при взятті на учет

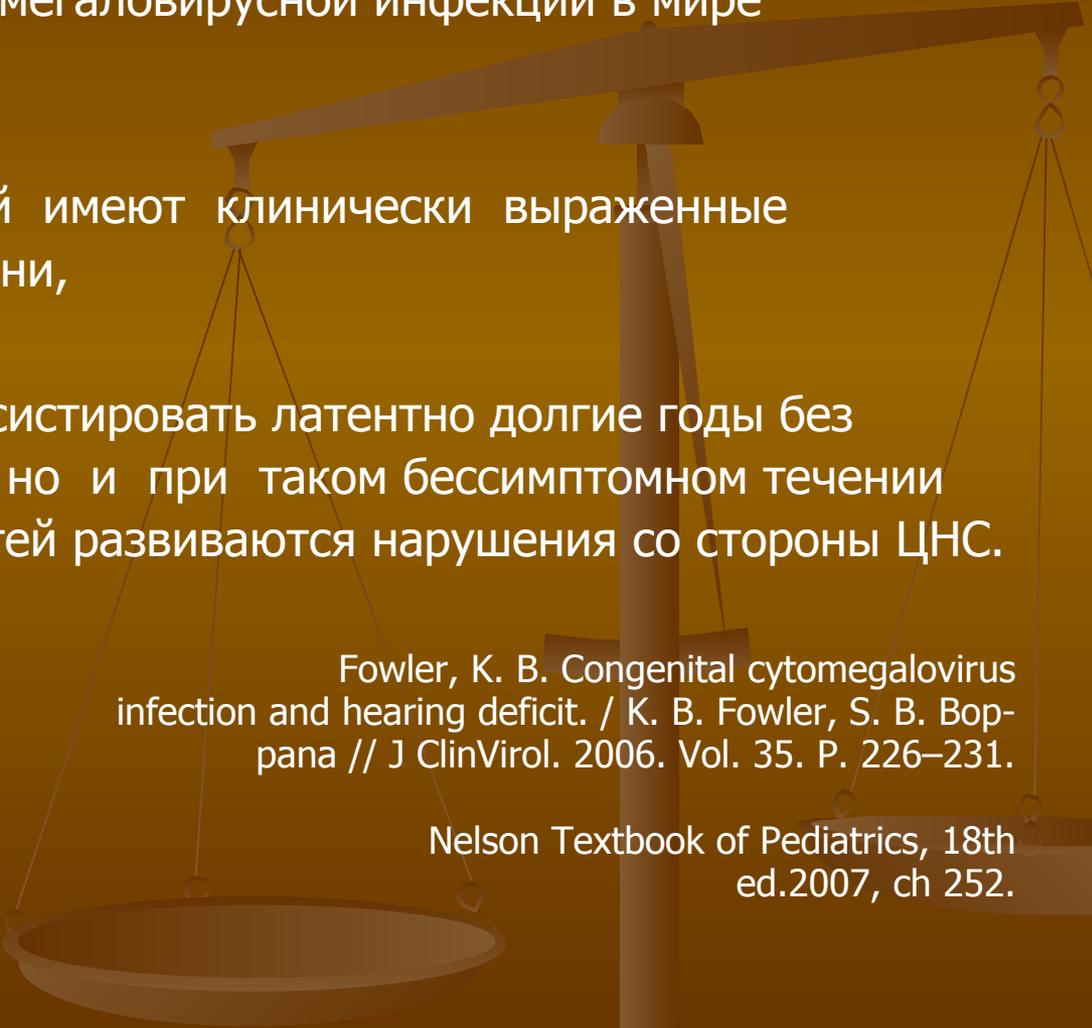
Приказ Министерства здравоохранения Украины от 27.12.2007 №906

Інфекція	Клінічні прояви у вагітної	Клінічна значущість для плода/новонародженого	Тактика лікаря при веденні вагітної
ВІЛ-інфекція	Різноманітні клінічні прояви – від безсимптомного перебігу до розгорнутої клінічної картини СНІДУ	Затримка росту плода Вроджені аномалії розвитку У 20-40% випадків плод/новонароджений інфікується (у разі відсутності профілактики)	<u>Скринінг усіх вагітних за їх добровільною згодою</u> при взятті на облік та в 27-28 тижнів вагітності (А). Ведення вагітності згідно клінічного протоколу, затвердженого наказом МОЗ України №582.. Грудне вигодування не рекомендується. <u>Ізоляція породіллі не потрібна</u>
Гепатит В	Тошнота, блювання, гепатоспленомегалія, жовтяниця, біль у правому підребер'ї. Головною загрозою для життя вагітних є маткова кровотеча.	Реальна загроза розвитку гострого внутрішньоутробного гепатиту В, хронічного ураження печінки..	Скринінг проводять при взятті на облік (А). Ведення вагітності згідно клінічного протоколу, затвердженого наказом МОЗ України № 676. Розродження через природні пологі шляхи. <u>Грудне годування не протипоказане.</u> <u>Ізоляція породіллі не потрібна</u>

Цитомегаловирусная инфекция

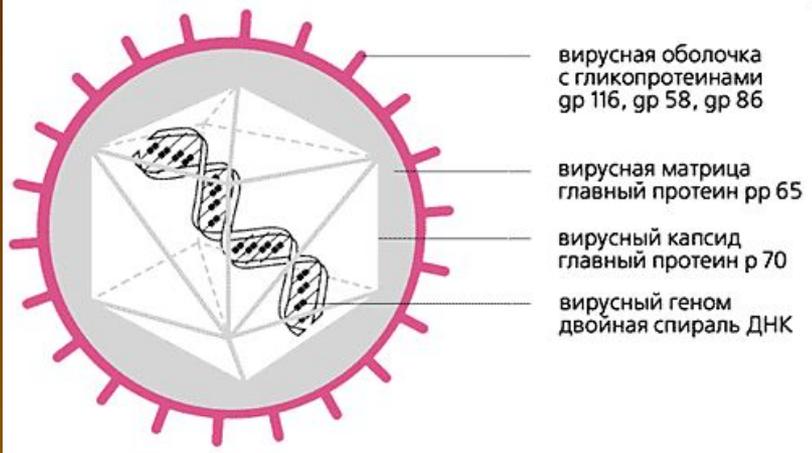


- Цитомегаловирусы - условно-патогенные возбудители, относящиеся к семейству герпесвирусов. 1000 штаммов.
- Единственным резервуаром цитомегаловируса является человек.
- Инфекция проявляется в двух формах - врожденной и приобретенной
- Противовирусные антитела обнаруживаются у 70- 100% в группах населения с низкими доходами и в развивающихся странах.

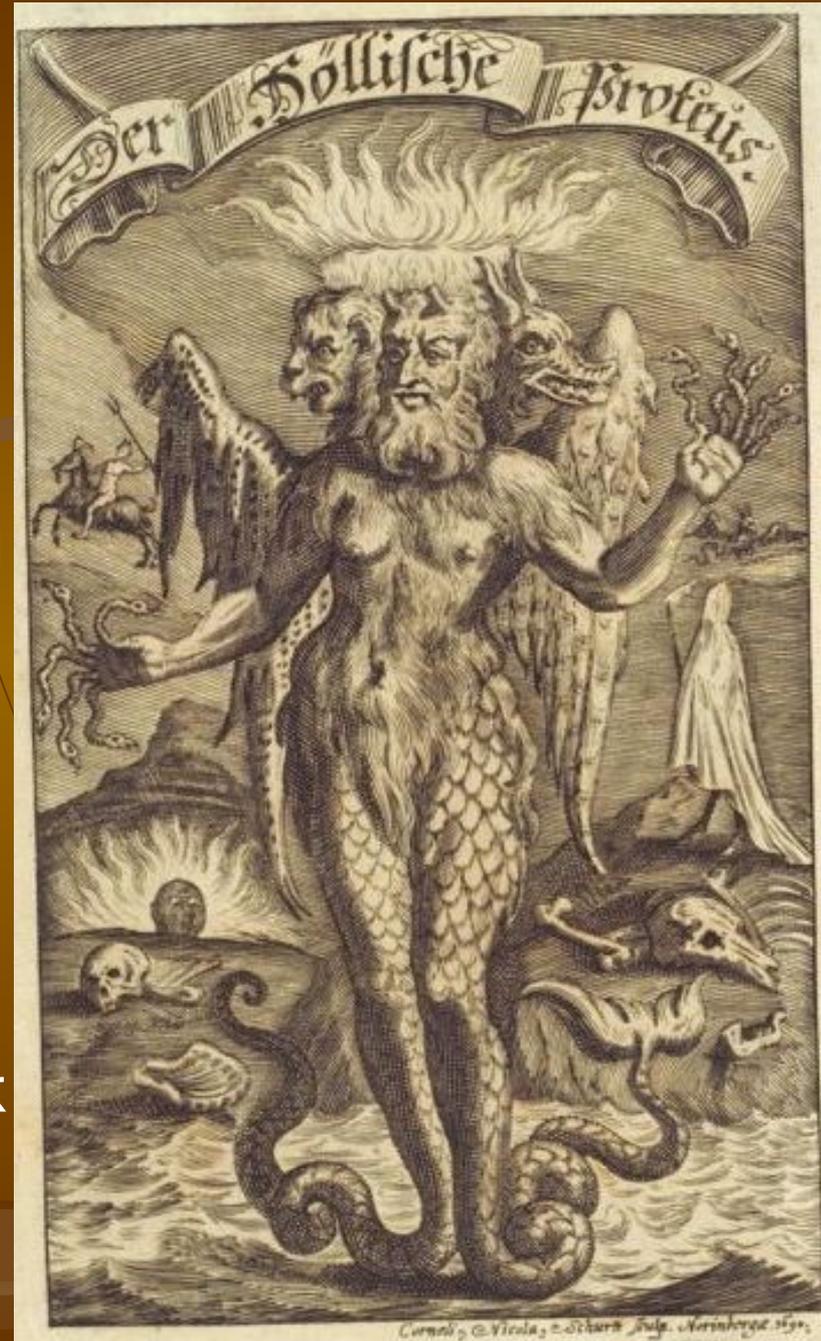
- 
- Частота врожденной цитомегаловирусной инфекции в мире составляет около 1%.
 - 10-15% родившихся детей имеют клинически выраженные манифестные формы болезни,
 - у 85-90% вирус может персистировать латентно долгие годы без клинических проявлений, но и при таком бессимптомном течении впоследствии у 15-17% детей развиваются нарушения со стороны ЦНС.

Fowler, K. B. Congenital cytomegalovirus infection and hearing deficit. / K. B. Fowler, S. B. Poppana // J Clin Virol. 2006. Vol. 35. P. 226–231.

Nelson Textbook of Pediatrics, 18th ed. 2007, ch 252.



- Многообразии клинических форм этой инфекции обусловлено способностью вируса поражать различные ткани и органы.
- Это дало повод сравнивать цитомегаловирус с многоликим Протеем - мифологическим чудовищем, принимающим облик различных существ.

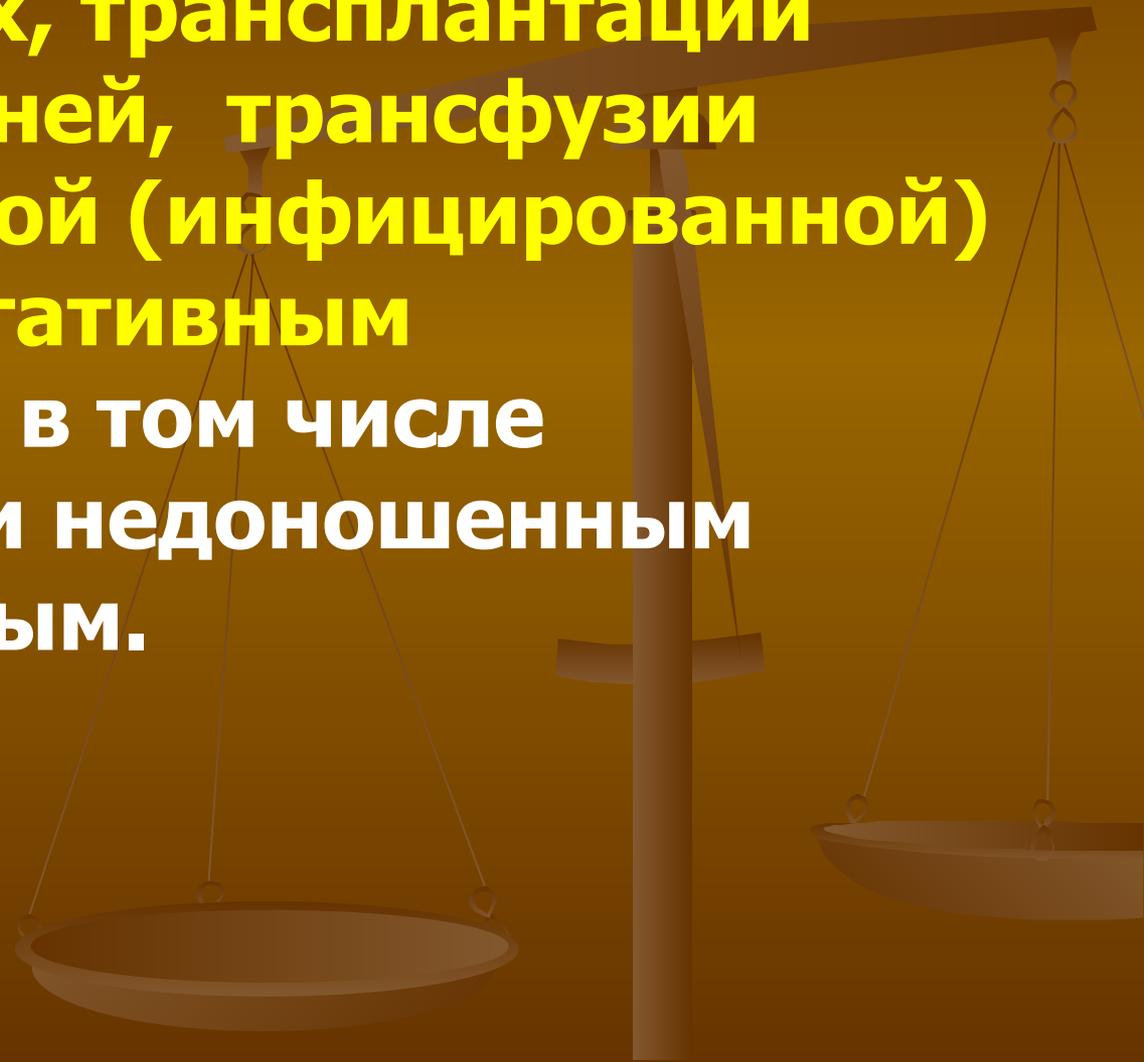


В отличие от других представителей герпесвирусов ЦМВ свойственны:

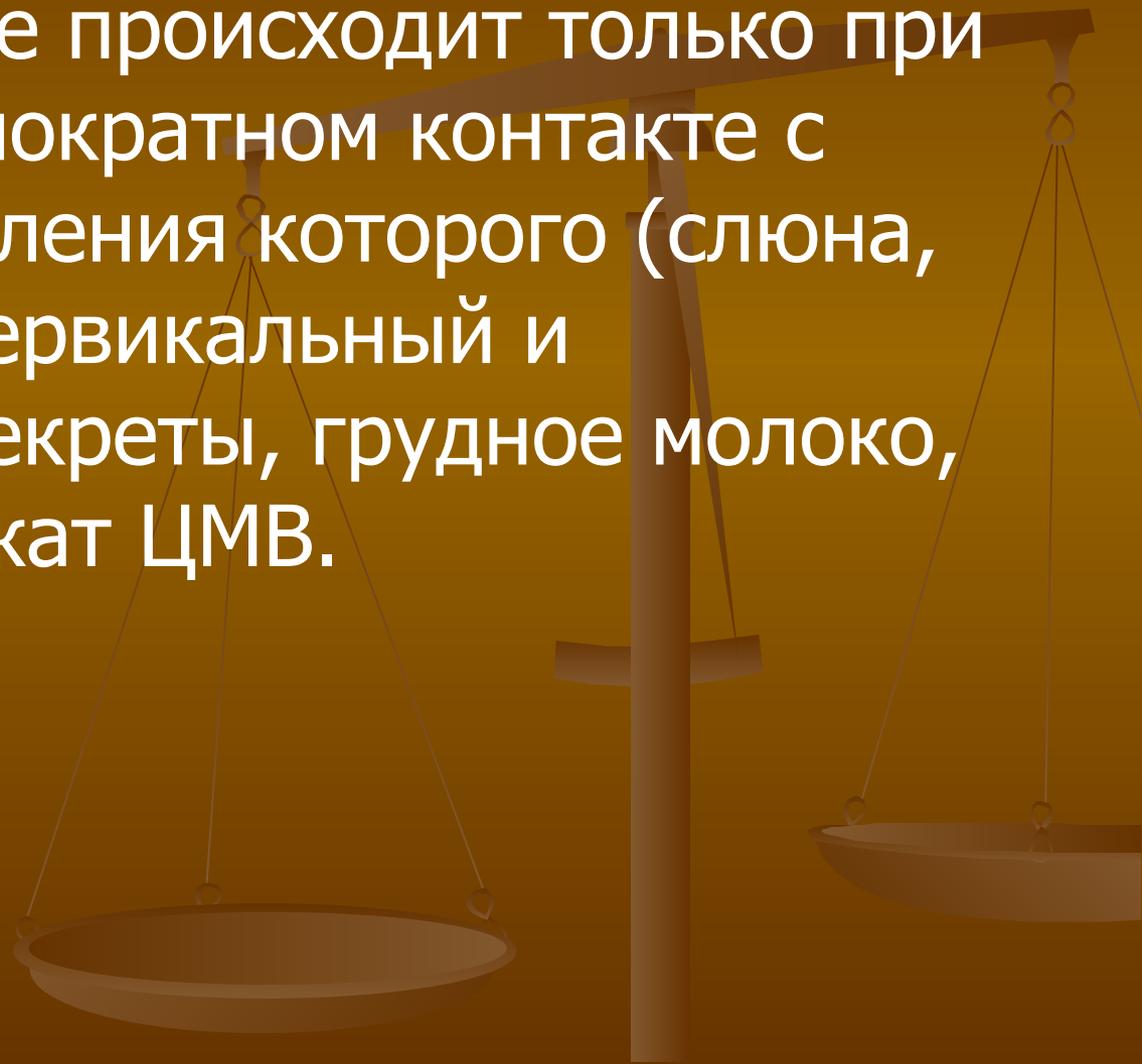
- Тропность к эпителию **слюнных желез;**
- Способность к **длительному персистенции в лимфоцитах.**

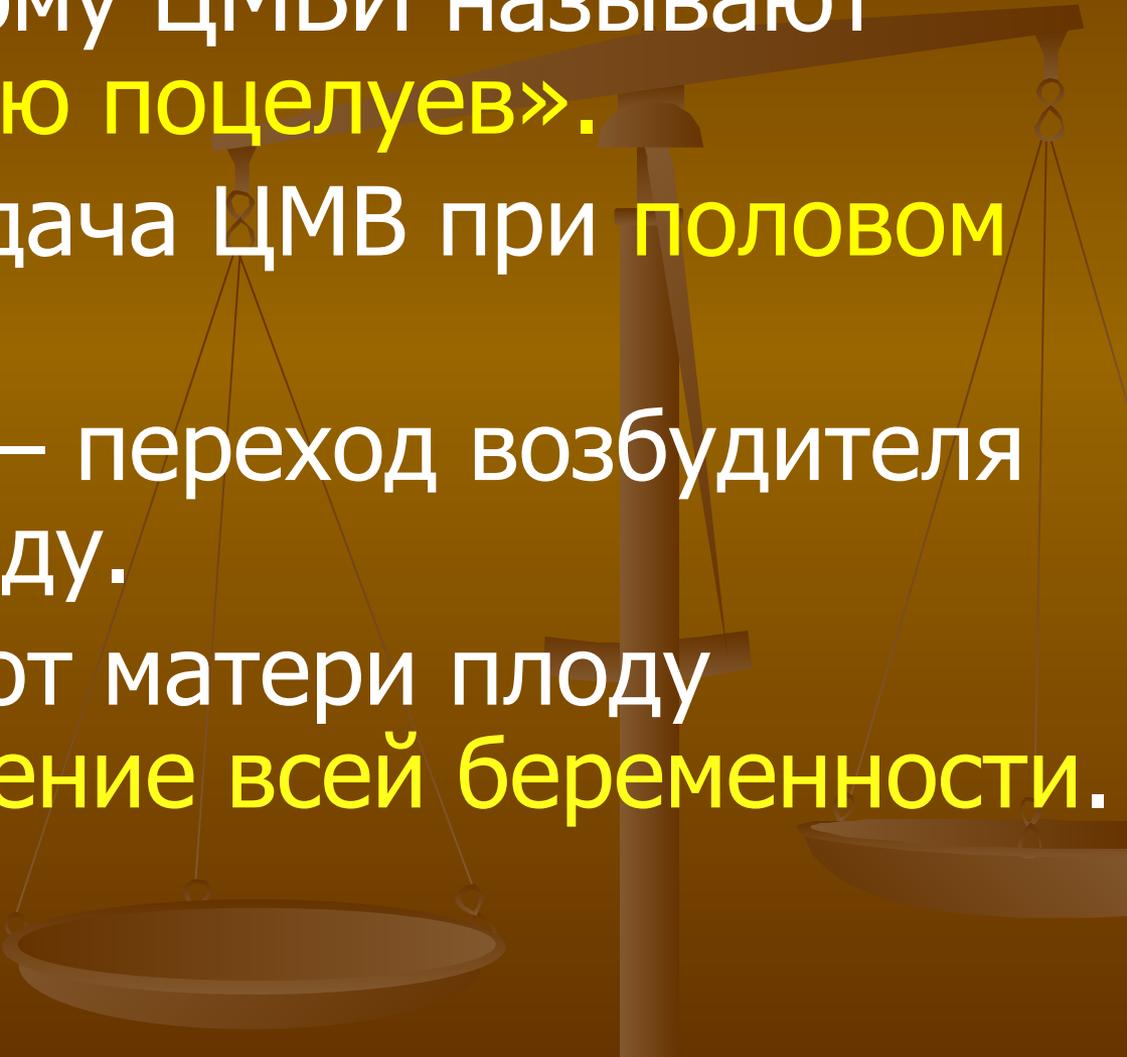


- Искусственная передача ЦМВ возможна при **парентеральных манипуляциях, трансплантации органов и тканей, трансфузии серопозитивной (инфицированной) крови серонегативным реципиентам, в том числе беременным и недоношенным новорожденным.**

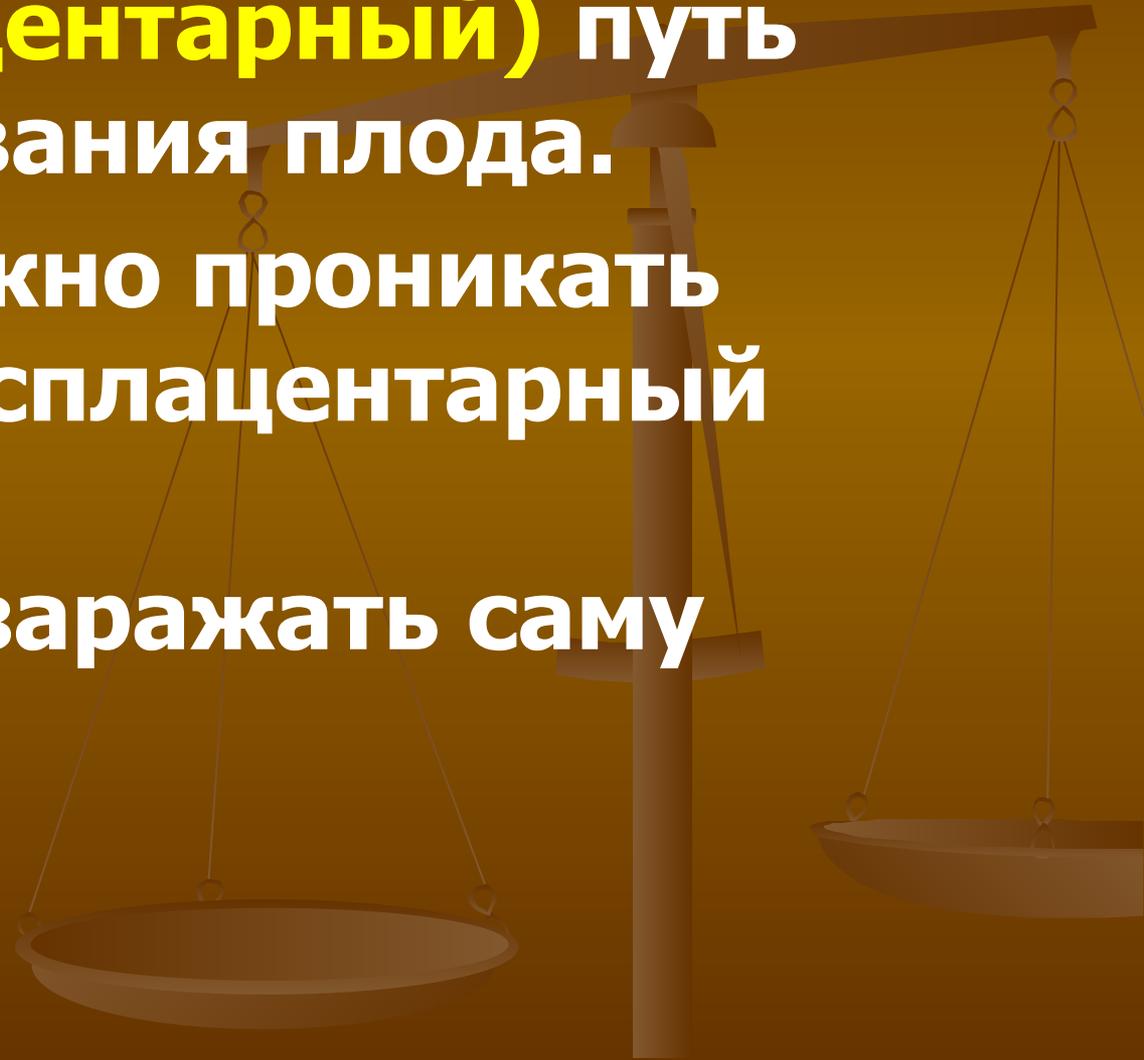


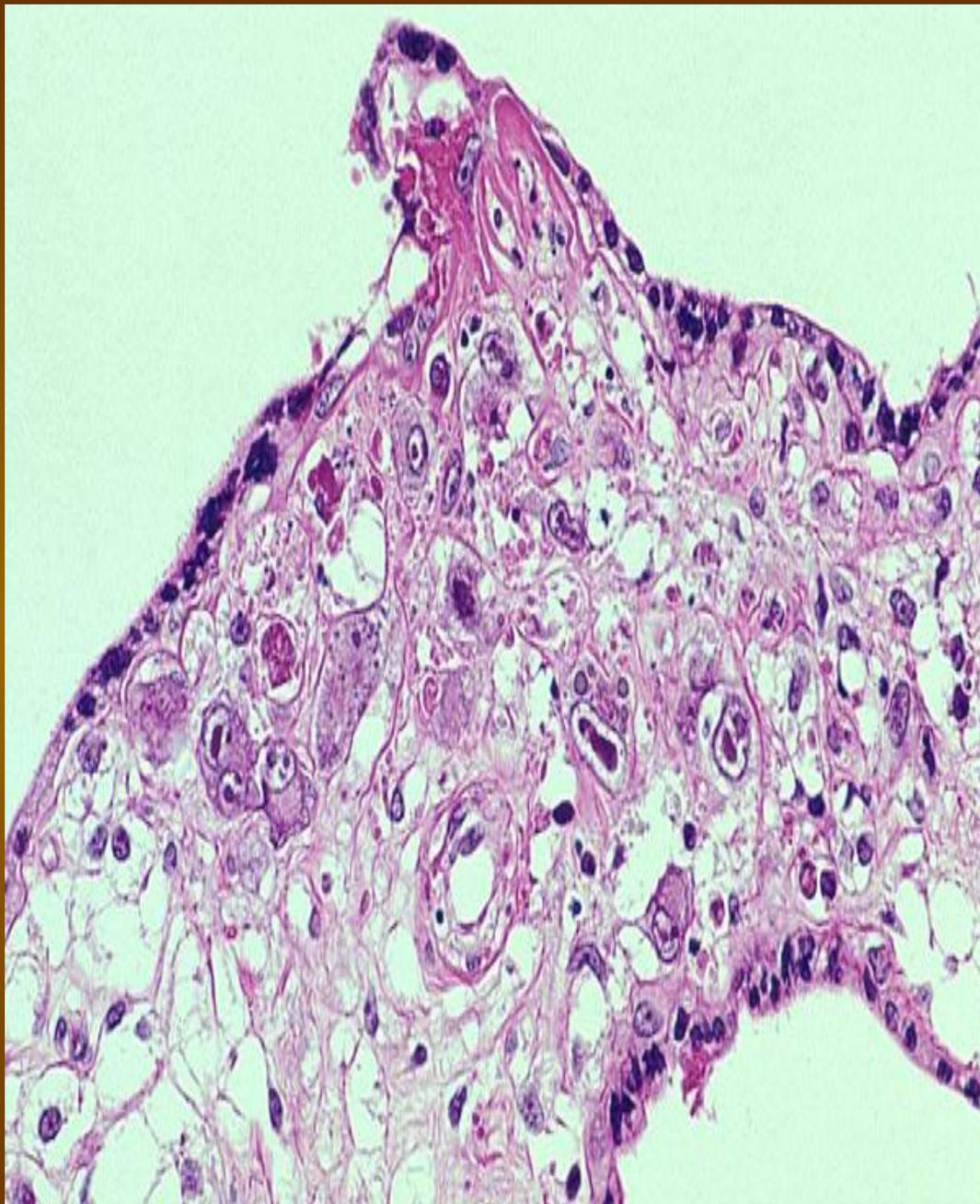
- Инфицирование происходит только при тесном и неоднократном контакте с больным, выделения которого (слюна, слезы, моча, цервикальный и вагинальный секреты, грудное молоко, сперма) содержат ЦМВ.



- 
- Поскольку ЦМВ проявляет особый тропизм к клеткам **слюнных желез**, не исключена передача вируса при поцелуях, поэтому ЦМВИ называют также **«болезнью поцелуев»**.
 - Возможна передача ЦМВ при **половом контакте**.
 - **Вертикальный** — переход возбудителя от матери к плоду.
 - Передача ЦМВ от матери плоду возможна **в течение всей беременности**.

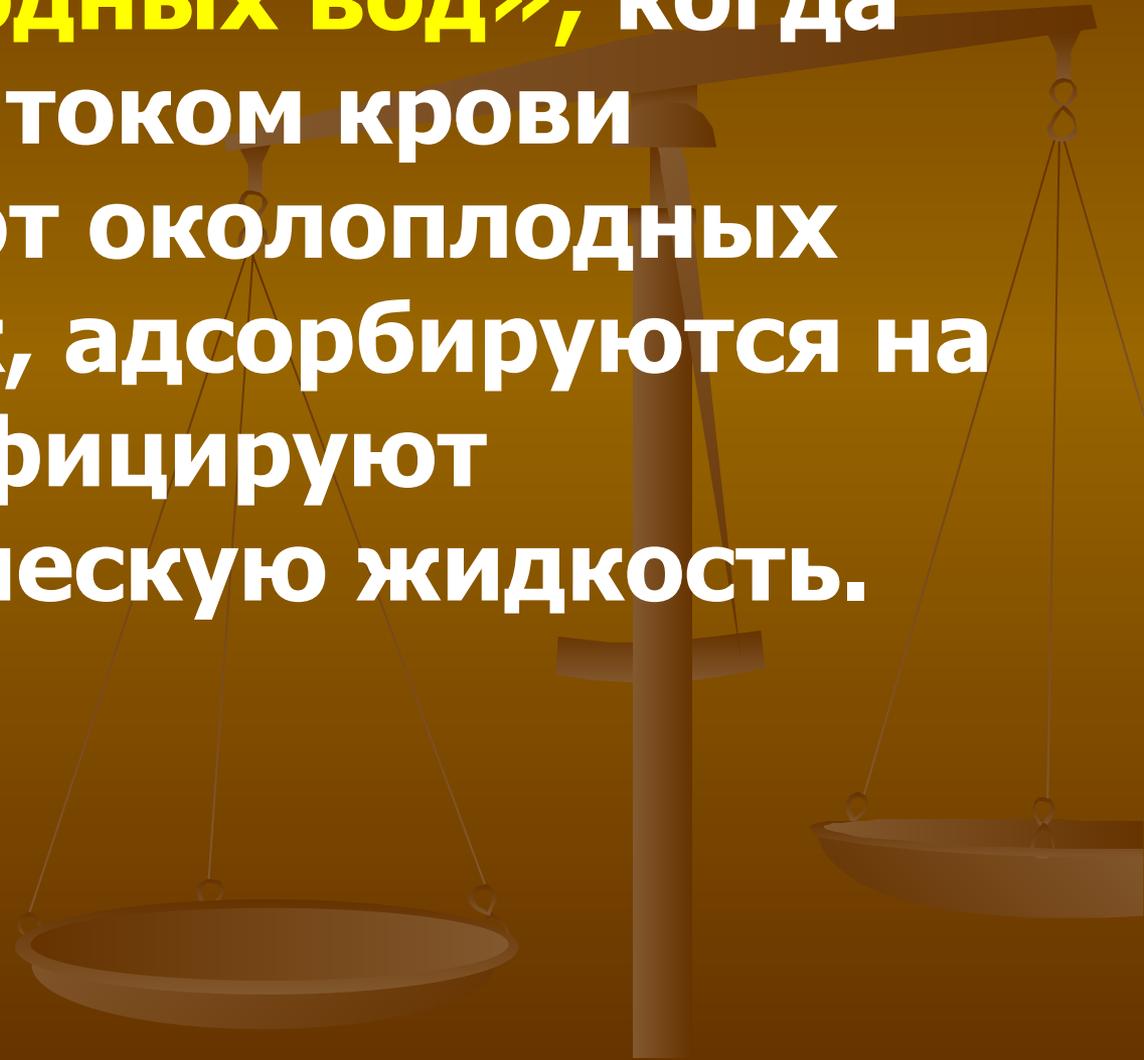
- Для ЦМВИ характерен гематогенный (трансплацентарный) путь инфицирования плода.
- ЦМВ не нужно проникать через трансплацентарный барьер. Он может заразить саму плаценту.

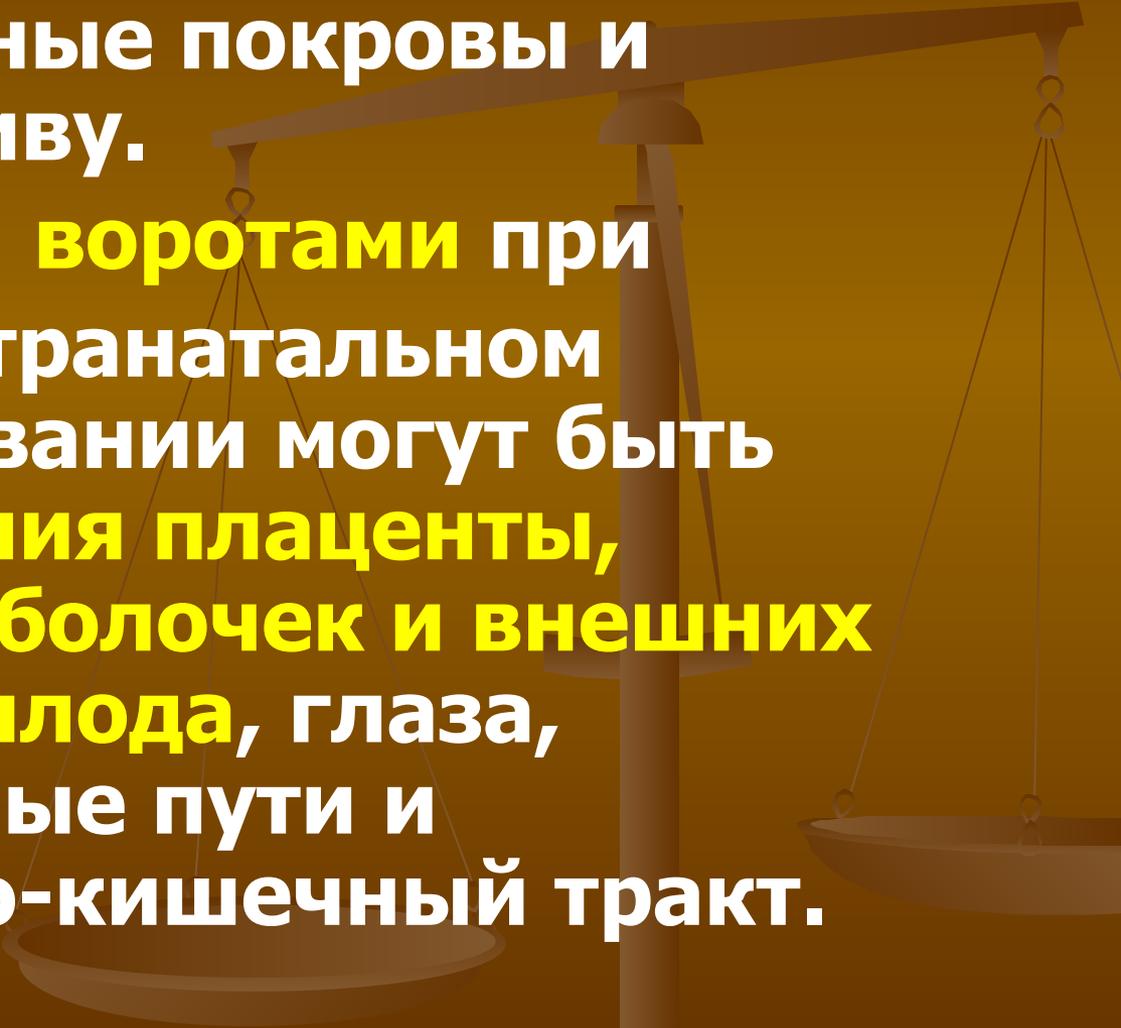




На снимке – ЦМВ
виллит
(воспаление ворсин).
Вероятно, с этим
связана особо
высокая частота ЦМВ
и возможность
попадания инфекции
в плод даже у
серопозитивных
беременных.

- Возможно развитие синдрома **«инфекции околоплодных вод»**, когда вирусы с током крови достигают околоплодных оболочек, адсорбируются на них и инфицируют амниотическую жидкость.

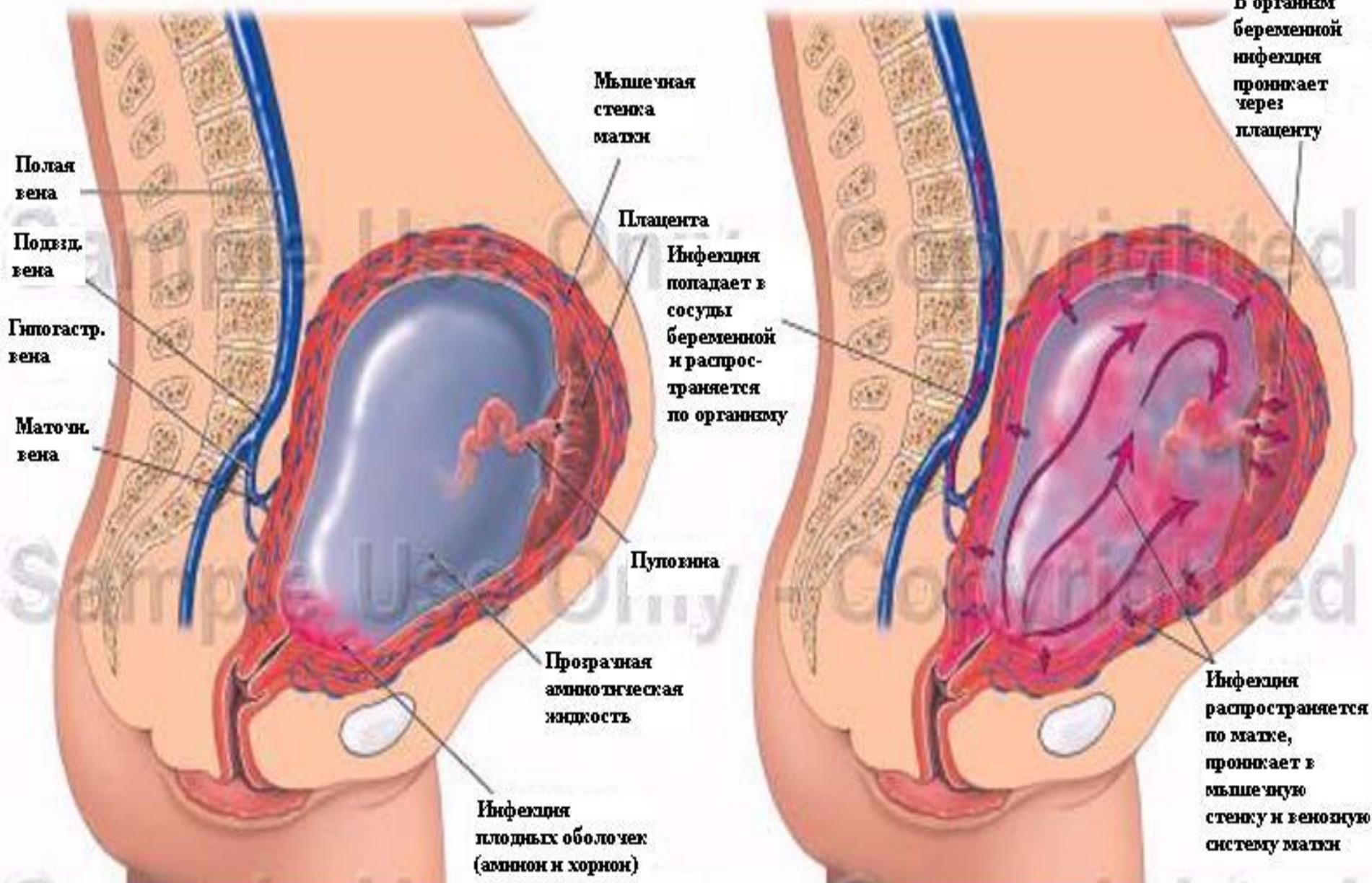


- **Плод** может инфицироваться околоплодными водами и при их **аспирации и заглатывании**, через кожные покровы и конъюнктиву.
 - **Входными воротами** при ante- и интранатальном инфицировании могут быть **повреждения плаценты, плодных оболочек и внешних покровов плода**, глаза, дыхательные пути и желудочно-кишечный тракт.
- 

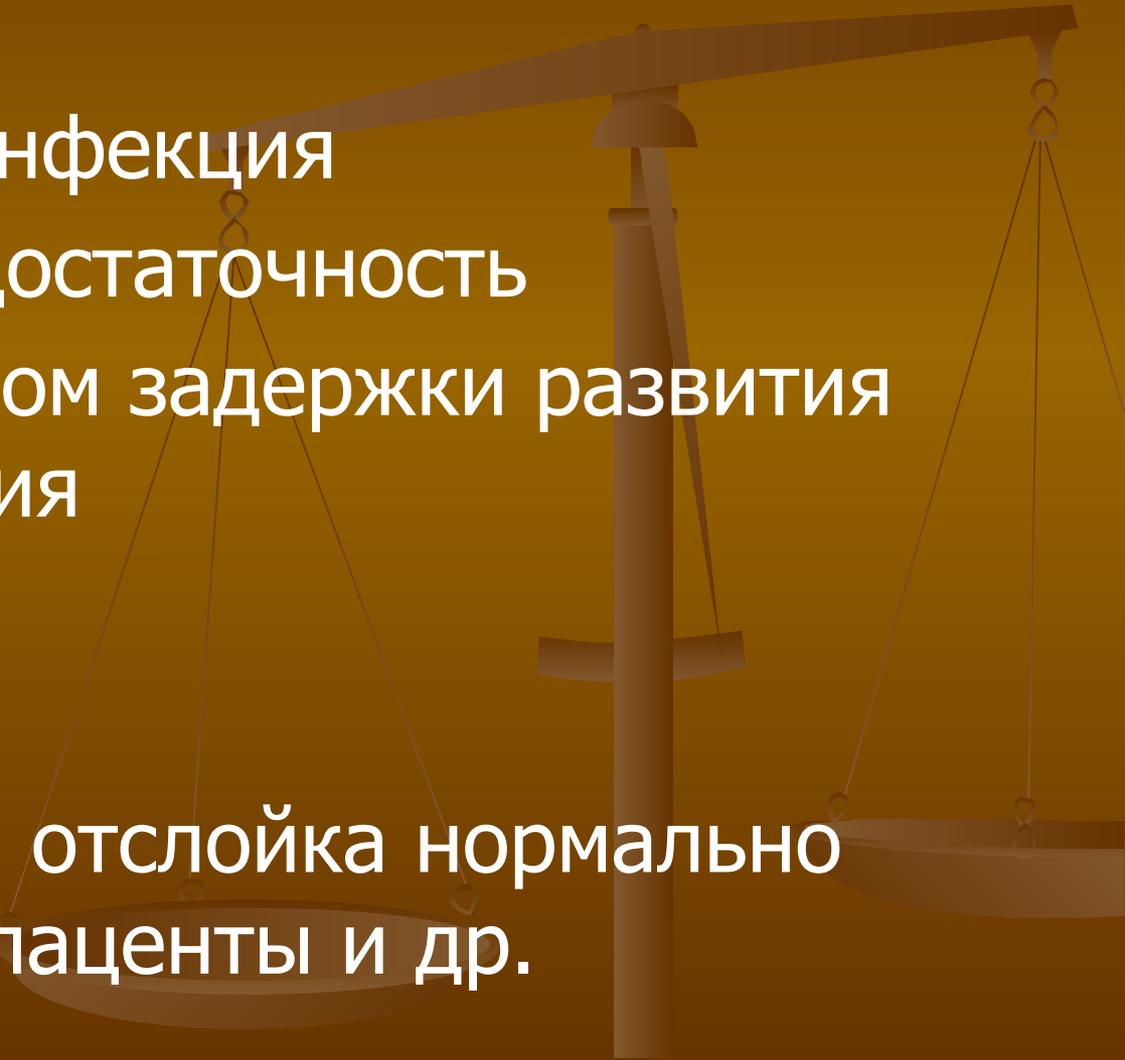
Распространение инфекции плодных оболочек на организм беременной

Первичная инфекция

Возможные пути распространения инфекции



- **Беременность при ЦМВИ обычно протекает с осложнениями:**
- самопроизвольный выкидыш
- невынашивание
- внутриутробная инфекция
- плацентарная недостаточность
- аномалии и синдром задержки развития плода, его гипоксия
- мертворождение
- многоводие
- преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты и др.

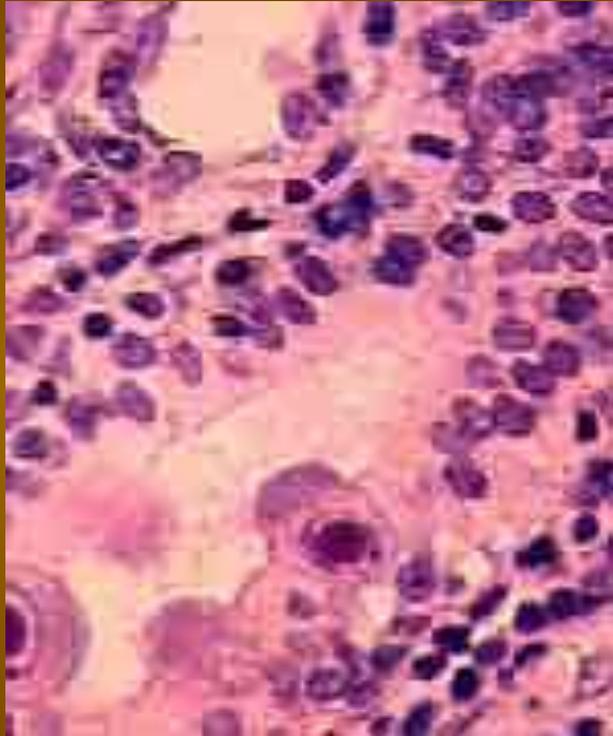


- 
- Тяжесть поражения плода не всегда соответствует выраженности проявлений заболевания матери.
 - Так, **тяжелые поражения плода** возможны и в случаях **легкого** или **инаппарантного** течения заболевания **у матери**, и даже в случаях латентного вирусоносительства.

- Под реактивацией понимают форму ЦМВИ, которая ранее протекала латентно, бессимптомно. **Реактивация** вируса происходит под влиянием терапии стероидными гормонами у беременных женщин (плода), иммуносупрессированных больных (реципиентов трансплантатов, лиц больных СПИДом). Так, у новорожденных, родившихся от женщин, в отношении которых применялись репродуктивные технологии, а также у самих женщин нами в 100 % случаев были выявлены антицитомегаловирусные IgG-антитела.

- Определение антител классов IgM и IgG к ЦМВ (метод иммуноферментного анализа — ИФА). Классический метод с использованием детекции нарастания в 4 и более раз специфических IgG-антител вначале и спустя 12–14 дней у новорожденных не применяется, хотя у взрослых он является наиболее достоверным и точным. У беременных этот серологический метод вполне может быть использован. **Иммунная система новорожденного не способна синтезировать антитела класса IgG; последние переходят трансплацентарно от матери плоду.**

Цитомегаловирусная инфекция



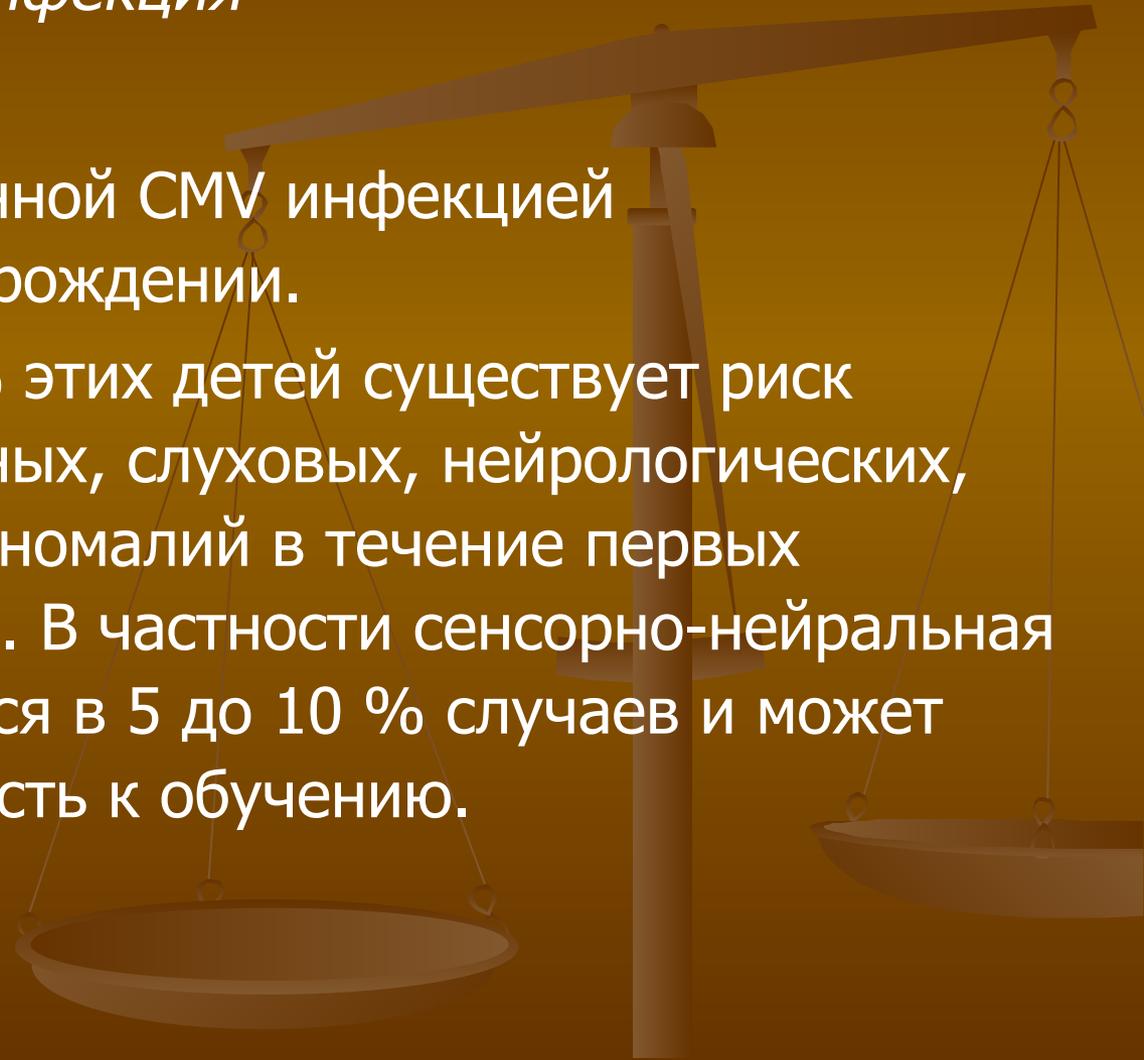
- Многообразии клинических проявлений заболевания обусловлено способностью цитомегаловируса реплицироваться практически во всех клетках организма: в лейкоцитах, тканевых макрофагах, моноцитах, эндотелии, в эпителиальных и нервных клетках, а также в фибробластах.
- Цитомегаловирусная инфекция может протекать в острой, латентной, субклинической и хронической формах. Только у 10% беременных инфекция протекает с клиническими симптомами.

Цитомегаловирусная инфекция

- *Асимптоматическая инфекция*

90 % детей с врожденной CMV инфекцией асимптоматичны при рождении.

Однако, у 0,5 до 15 % этих детей существует риск развития психомоторных, слуховых, нейрологических, окулярных и зубных аномалий в течение первых нескольких лет жизни. В частности сенсорно-нейральная потеря слуха проявится в 5 до 10 % случаев и может повлиять на способность к обучению.



Центром контроля болезней (CDC, Атланта, США) в 2006 году опубликованы признаки, наличие которых должно заставить врача задуматься о роли ЦМВ в их генезе:

1) Постоянные симптомы:

потеря слуха, слепота, поражение ЦНС, микроцефалия, нарушение координации, апноэ, внезапная смерть.

2) Временные симптомы, требующими уточнения роли ЦМВИ в их генезе: гепато, спленомегалия, желтуха, мраморный рисунок кожи, маловесны к сроку гестации, судорожные припадки.

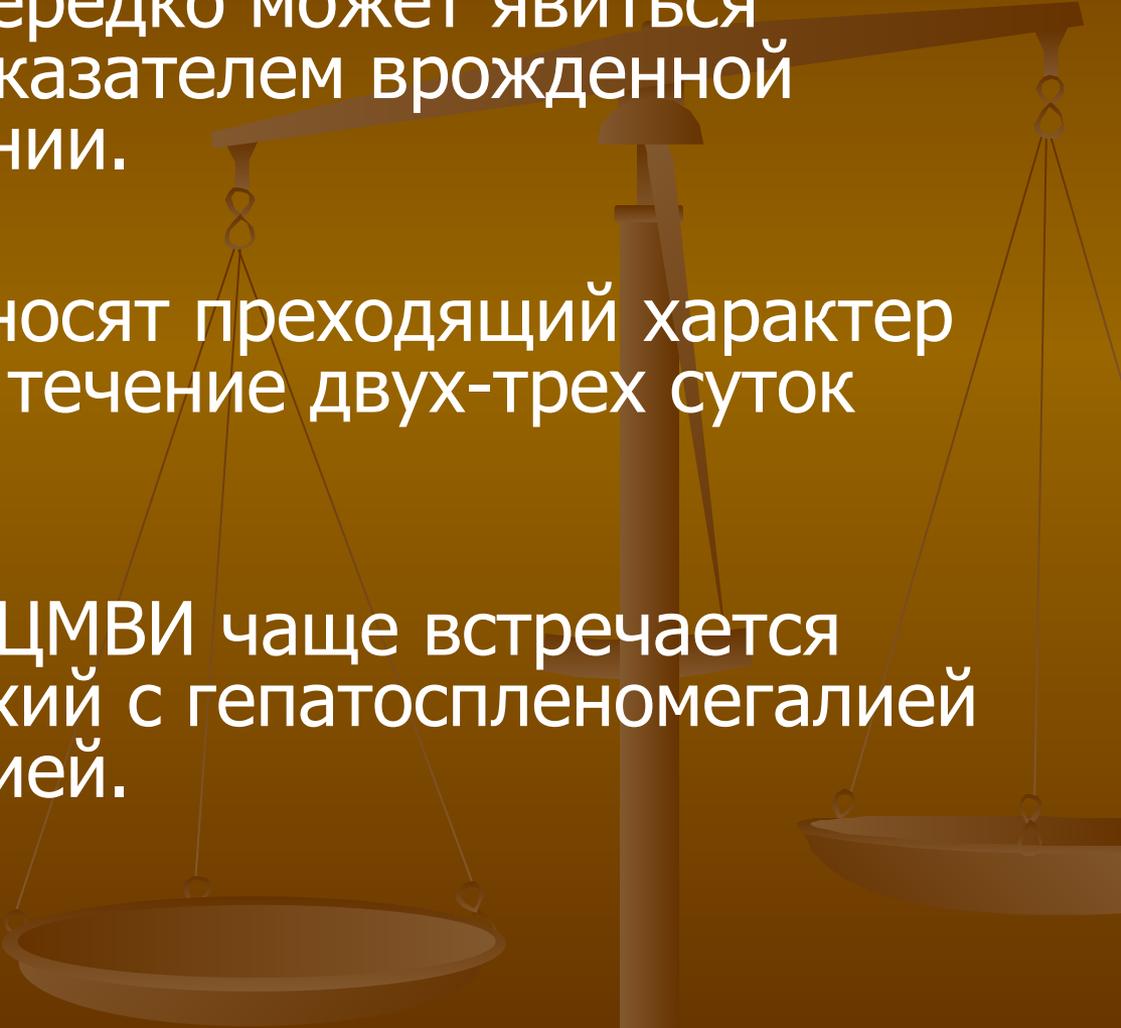


Цитомегаловирусная инфекция

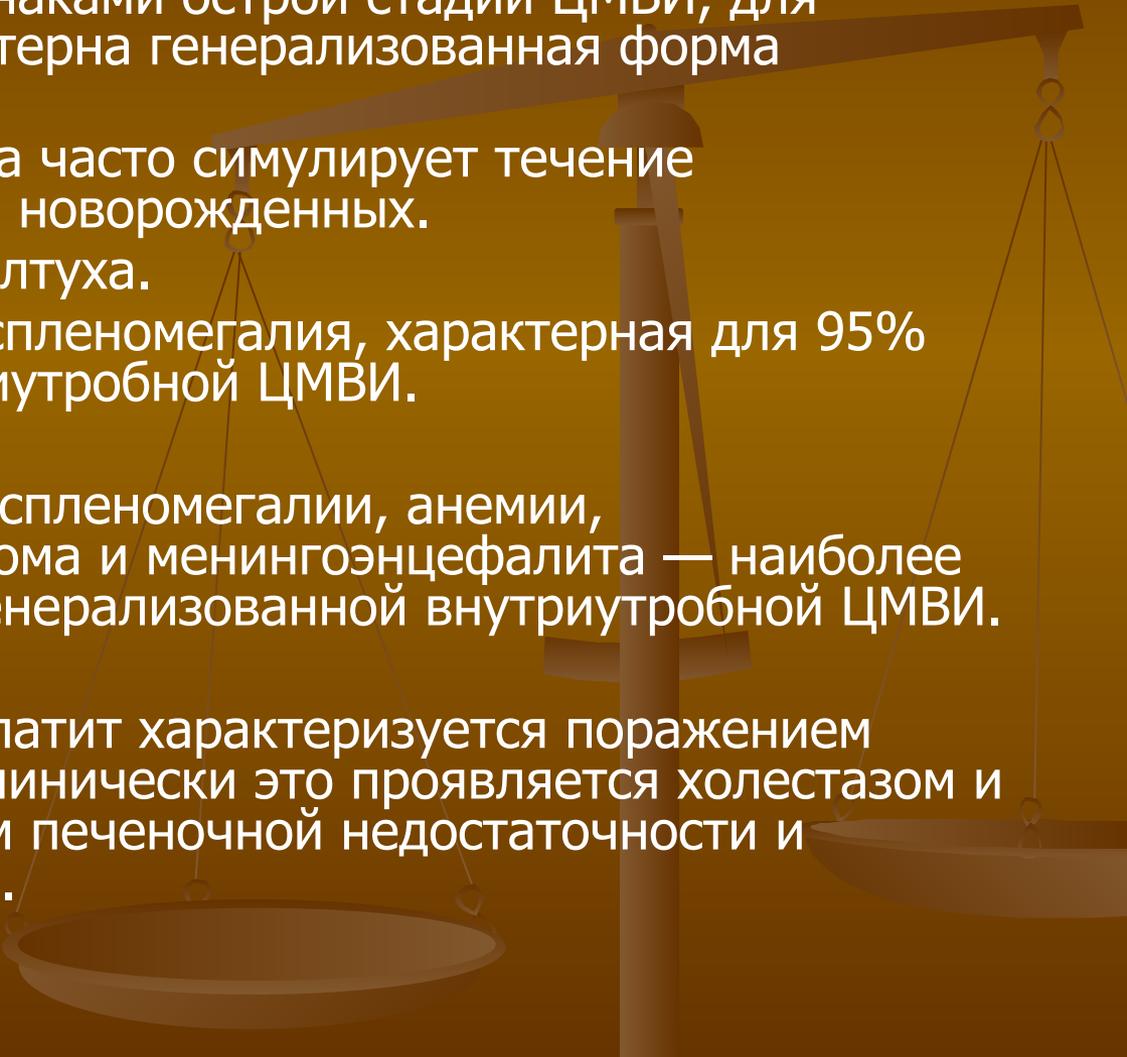
Симптоматическая инфекция - 10 %

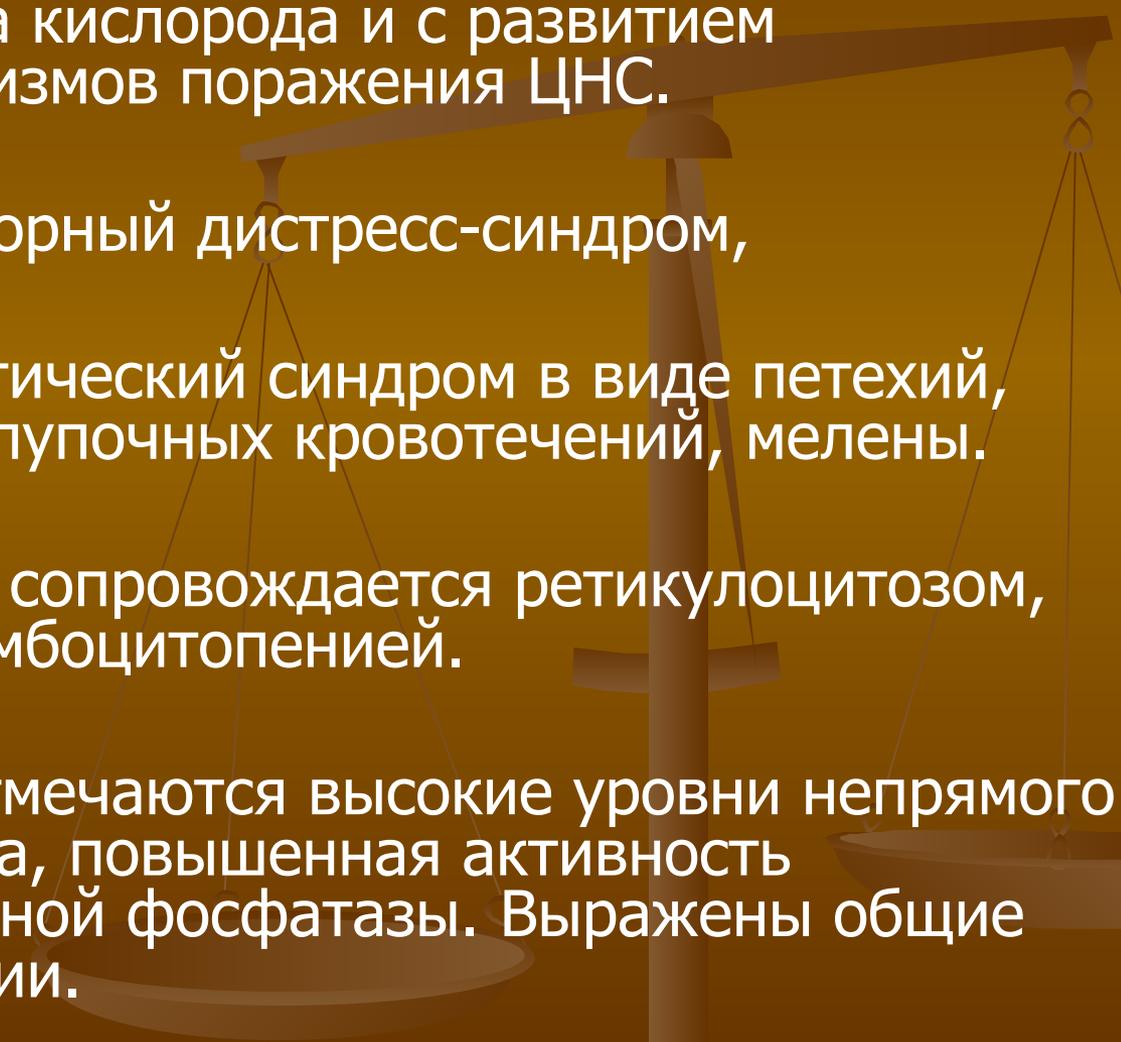
детей :

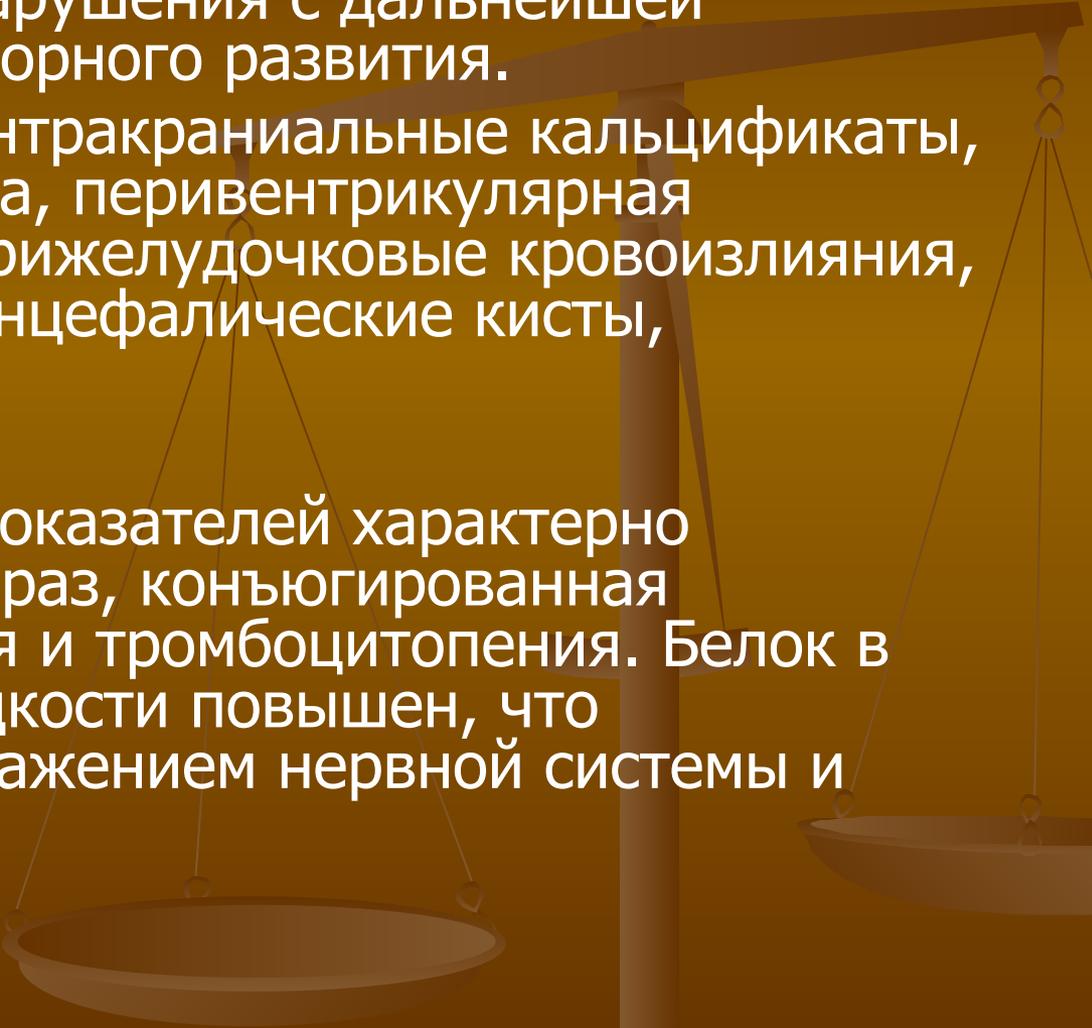
- **Желтухи – 67 %**
- **Гепатоспленомегалии – 60 - 95%**
- **Петехиальная сыпь – 76 %**
- **Тромбоцитопении – 77%**
- **Повышение АЛТ/АСТ – 83%**
- Мультиорганные поражения (микроцефалия, моторные нарушения, хориоретинит, церебральные кальцификаты, летаргия, респираторный дистресс, судороги)
- **Смертность может составлять от 20 до 30 %**, при фульминантном синдроме наступает в течение нескольких дней или недель.

- 
- Спленомегалия нередко может явиться единственным показателем врожденной ЦМВИ при рождении.
 - Петехии обычно носят преходящий характер и наблюдаются в течение двух-трех суток после рождения.
 - При врожденной ЦМВИ чаще встречается комбинация петехий с гепатоспленомегалией и тромбоцитопенией.

При инфицировании в позднем фетальном периоде или во время родов

- Дети рождаются с признаками острой стадии ЦМВИ, для которой наиболее характерна генерализованная форма инфекции.
 - Генерализованная форма часто имитирует течение гемолитической болезни новорожденных.
 - Основной симптом — желтуха.
 - Рано появляется гепатоспленомегалия, характерная для 95% новорожденных с внутриутробной ЦМВИ.
 - Желтуха на фоне гепатоспленомегалии, анемии, геморрагического синдрома и менингоэнцефалита — наиболее типичные проявления генерализованной внутриутробной ЦМВИ.
 - Цитомегаловирусный гепатит характеризуется поражением желчных капилляров. Клинически это проявляется холестазом и развитием в дальнейшем печеночной недостаточности и портальной гипертензии.
- 

- 
- Поражение ЦНС в виде менингоэнцефалита, преобладает угнетение ЦНС. Процесс связан с непосредственным действием вируса на нейроны, а также с токсическим влиянием на мелкие сосуды мозга с нарушением их питания и транспорта кислорода и с развитием аутоиммунных механизмов поражения ЦНС.
 - Характерен респираторный дистресс-синдром,
 - Развивается геморрагический синдром в виде петехий, экхимозов, носовых, пупочных кровотечений, мелены.
 - Полихромная анемия сопровождается ретикулоцитозом, нормобластозом, тромбоцитопенией.
 - В сыворотке крови отмечаются высокие уровни непрямого и прямого билирубина, повышенная активность трансаминаз и щелочной фосфатазы. Выражены общие признаки интоксикации.

- 
- Неврологические нарушения с дальнейшей задержкой психомоторного развития.
 - Часто появляются интракраниальные кальцификаты, гипоплазия мозжечка, перивентрикулярная лейкомаляция, внутрижелудочковые кровоизлияния, гидроцефалия, порэнцефалические кисты, микроцефалия.
 - Для лабораторных показателей характерно увеличение трансаминаз, конъюгированная гипербилирубинемия и тромбоцитопения. Белок в спинномозговой жидкости повышен, что ассоциируется с поражением нервной системы и потерей слуха.

- Отдаленная заболеваемость: более чем 80 % «симптоматичных» детей при рождении разовьются осложнения - потеря слуха, нарушения зрения и различной степени отставания в умственном развитии и отставание психомоторного развития. Инфекции приобретенные на поздних стадиях беременности дают менее выраженные проявления, хотя описывались тяжелые проблемы с развитием ассоциирующие с кальцификацией ЦНС, микроцефалией и потерей слуха.

Цитомегаловирусная инфекция: энцефалит

- **Клиника:**
 - Подострое или хроническое течение: изменения сознания, поведения, памяти, концентрации, двигательные нарушения, поражения черепно-мозговых нервов
 - Часто сочетается с явлениями ретинита или других системных проявлений ЦМВ, может ассоциироваться с гипонатриемией
- **Диагностика:**
 - МРТ выявляет перивентрикулярные сливные очаги с усилением контраста.
 - СМЖ: ↑ нейтрофилов у 50%, ↑ белка у 75%, ↓ глюкозы у 30%, нормальный ликвор у 20%
 - ПЦР на цитомегаловирус в СМЖ обладает чувствительностью >80% и специфичностью 90%.
 - Выделить культуру ЦМВ из СМЖ обычно не удастся.

- При серологической диагностике наибольшее диагностическое значение имеет определение «низкоавидных» IgG антител позволяющие установить первичную инфекцию и применение иммуноблота позволяющие выявлять антитела к отдельным белкам ЦМВ.

Метод ИФА позволяет выявить специфические антитела классов G и M.

- При однократном выявлении IgG анализ уровня их авидности (способности удерживать антиген) может помочь в дифференциации между активной и персистирующей инфекцией.
- Индекс авидности (ИА) до 35% свидетельствует об острой инфекции, показатель от 36 до 41% указывает на стадию реконвалесценции, ИА больше 42% говорит о наличии в сыворотке крови анамнестических высокоавидных антител к ЦМВ.
- Специфические антитела могут не выявляться у лиц со сниженным иммунитетом, при белковом голодании и т. д.
- Определение IgG необходимо проводить в парных сыворотках с интервалом не менее 10 дней.

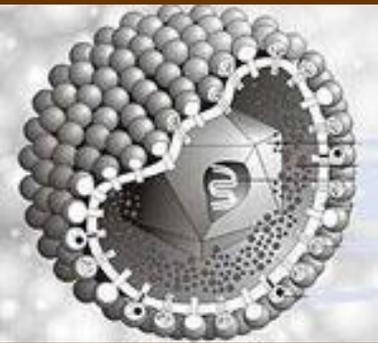
- Верификацию ЦМВИ следует осуществлять не менее чем двумя методами.
- **Серонегативные беременные** -
- дважды в течение беременности должны пройти лабораторное тестирование на наличие ЦМВ-специфического IgM, IgG АТ. При выявлении сероконверсии необходимо предложить беременной проведение **пренатальной диагностики.**

- В Японии, исследуя сухую каплю крови при скрининге новорожденных, выяснили, что вирусная нагрузка в крови значительно ниже, чем мочи.
- Скрининг мочи выявил бессимптомные формы врожденной ЦМВИ у детей с низкой вирусной нагрузкой в крови.
- В Израиле частота ВЦМВИ составляет 0,7%, бессимптомные формы преобладают (90%). Для скрининга ВЦМ предлагают проведение ПЦР ДНК ЦМВ мочи новорожденного.



После первичного инфицирования IgM-антитела персистируют до 16 недель, поэтому специфические IgM-антитела могут обнаруживаться в ранние сроки беременности, если инфицирование произошло еще до зачатия.

Врожденная инфекция может быть подтверждена либо путем выделения вируса из глоточного мазка или пробы мочи, взятых в течение первых трех недель жизни новорожденного, либо путем выявления ЦМВ-специфических IgM-антител в крови младенца или в пуповинной крови.



Цитомегаловирусная инфекция. Лечение.

- **Ганцикловир** (цивемин) — циклический аналог гуанозина, ингибирующий ДНК-полимеразу цитомегаловируса и тем самым его репликацию. Вводят внутривенно (в течение часа) в дозе 5 мг/кг 2 раза в день; курс 14-21 день, далее препарат дают внутрь в дозе 5 мг/кг/сут. Применяют при жизнеугрожающем течении болезни. Миелотоксичен, обладает тератогенной, мутагенной и канцерогенной активностью.
- **Цитотект** - специфический антицитомегаловирусного иммуноглобулина фирмы «Биотест фарма» (ФРГ). Вводят внутривенно в дозе 2 мл/кг массы тела каждые 2 дня или 4 мл/кг каждые 4 дня до очевидного обратного развития клинических симптомов цитомегалии.
- Обычный курс — не менее 5—6 введений.

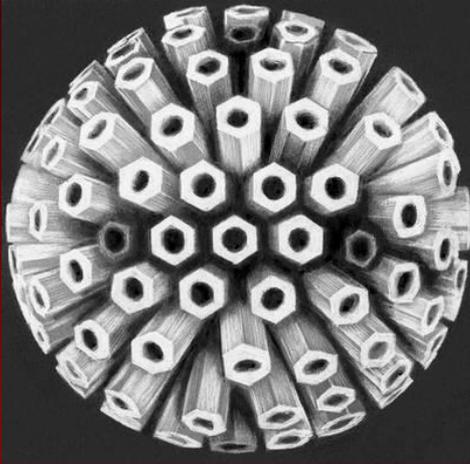
- Цитотект представляет собой гипериммунный иммуноглобулин для внутривенных вливаний, содержащий в 10 раз больше антител к ЦМВ, чем обычные иммуноглобулины.
- Препарат готовится из крови специально отобранных доноров, которые имеют высокий титр противоцитомегаловирусных антител.
- В 1 мл цитотекта содержится не менее 50 единиц антител против ЦМВ (единицы эталонного препарата Института Пауля Эрлиха).



- Иммуноглобулин соответствует евростандарту качества. Контроль за содержанием антител осуществляет Федеральное ведомство по вакцинам и сывороткам Германии (Paul Ehrlich Institut).
- Одновременно в препарате содержится повышенный титр антител к антигенам вируса Эпштейн–Барр и к антигену ВПГ 1-го и 2-го типа. Кроме того, в цитотекст входит широкий спектр антител к микробным возбудителям — перинатальным патогенам, вызывающим серьезные инфекции у новорожденных и женщин в послеродовом периоде.



Герпетическая инфекция



Генитальная HSV инфекция во время беременности представляет значительный риск для развития плода и новорожденного.

Серопозитивные HSV-2 лица среди 13 094 индивидуумов 12 лет и старше в Соединенных Штатах составила 22%, что говорит о 30 % возрастании распространенности с 1974 по 1994 года.

Менее 10 % серопозитивных лиц указывает в анамнезе на историю генитальной герпетической инфекции.

- HSV передается ребенку во время родов в первую очередь через инфицированные половые пути матери (85%) или восходящей инфекцией
- Риск фетального или неонатального поражения довольно высок при первичном генитальном герпесе в третьем триместре.
- Риск HSV инфекции при вагинальных родах у ребенка у матери с первичной генитальной инфекцией предполагается в пределах 33 до 50 %.
- Риск для ребенка, рожденного от матери выделяющей HSV в результате реактивированной инфекции, оказывается значительно ниже (0-5%).

Герпетическая инфекция

■ *Диссеминированный неонатальный герпес*

(интранатальное инфицирование) обычно проявляется в начале — середине второй недели жизни, хотя отдельные симптомы могут быть замечены и раньше:

- повышенная возбудимость,
- высокочастотный крик,
- судороги,
- сменяющиеся на признаки угнетения ЦНС (проявление энцефалита),
- желтуха (следствие тяжелого гепатита),
- респираторный дистресс-синдром, далее развиваются пневмония,
- сердечная недостаточность,
- клиническая картина, типичная для неонатального бактериального сепсиса
- с обязательным развитием ДВС-синдрома.
- Типичными симптомами являются герпетические везикулярные высыпания на коже, афтозный стоматит, кератоконъюнктивит, но они могут и отсутствовать у 20—30% больных

Герпетическая инфекция

- **Церебральная форма** интранатально приобретенного неонатального герпеса клинически четко проявиться лишь на 3—4-й неделе жизни ребенка типичными признаками энцефалита — лихорадка, различной выраженности симптомы угнетения ЦНС (летаргия, ступор, кома) или гипервозбудимости (судороги, высокочастотный крик и др.), изменения в цереброспинальной жидкости.
- По данным разных авторов, **в начале развития неонатального герпетического энцефалита от 20 до 50% детей могут и не иметь везикулярных высыпаний на коже.** Однако герпетические высыпания появляются позже (в том числе и на фоне специфической терапии) и рецидивируют многие годы.

Герпетическая инфекция

- **Кожно-слизистая форма** интранатально приобретенная форма - типичные везикулярные высыпания на коже, поражениями слизистой полости рта (афтозный стоматит у 10%), глаз (у 40% детей конъюнктивит, кератит, хориоретинит, катаракта, атрофия зрительного нерва).
- Даже при благоприятном для жизни прогнозе у большинства детей с кожно-слизистой формой неонатального герпеса в катамнезе находят признаки перенесенного энцефалита, поэтому неонатальные герпетические везикулярные поражения кожи являются абсолютным показанием для специфического антигерпетического лечения

ВПГ

- Для общего анализа крови характерны эозинофилия и моноцитоз, реже развиваются лейкоцитоз, тромбоцитопения и анемия. При выделении ДНК ВПГ из мочи отмечается протеинурия, десквамация эпителия почечных канальцев, цилиндрурия.

ВПГ

- поражение кожи при внутриутробном герпесе может проявляться в виде буллезного эпидермолиза.

Клиническое наблюдение

- Declan P. O'Riordan et al. **Herpes Simplex Virus Infections in Preterm Infants.** Pediatrics. December 2006; 118: 1612-1620

Герпетическая инфекция

- *Ацикловир* (ациклогуанозин, зовиракс, виралекс) ингибирует ДНК-полимеразу вирусов простого герпеса I и II типа, ветряной оспы. Новорожденным при любой доказанной лабораторно форме герпеса оптимально вводить препарат внутривенно (в течение часа для предупреждения кристаллических преципитатов препарата в канальцах почек, обладающих токсическим эффектом) в суточной дозе 60 мг/кг, разделенной на 3 вливания через 8 ч, недоношенным с массой тела менее 1500 г — 40 мг/кг на 2 введения. Длительность лечения 2—3 нед. в зависимости от эффекта. При герпетическом менингоэнцефалите — курс не менее 3 нед.
- *Противогерпетический иммуноглобулин*
- При герпетическом поражении глаз местно используют глазные капли: 1% раствор йододиоксиуридина, 3% видарабина, 1—3% трифлюридина.

Хламидийная инфекция

- 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.

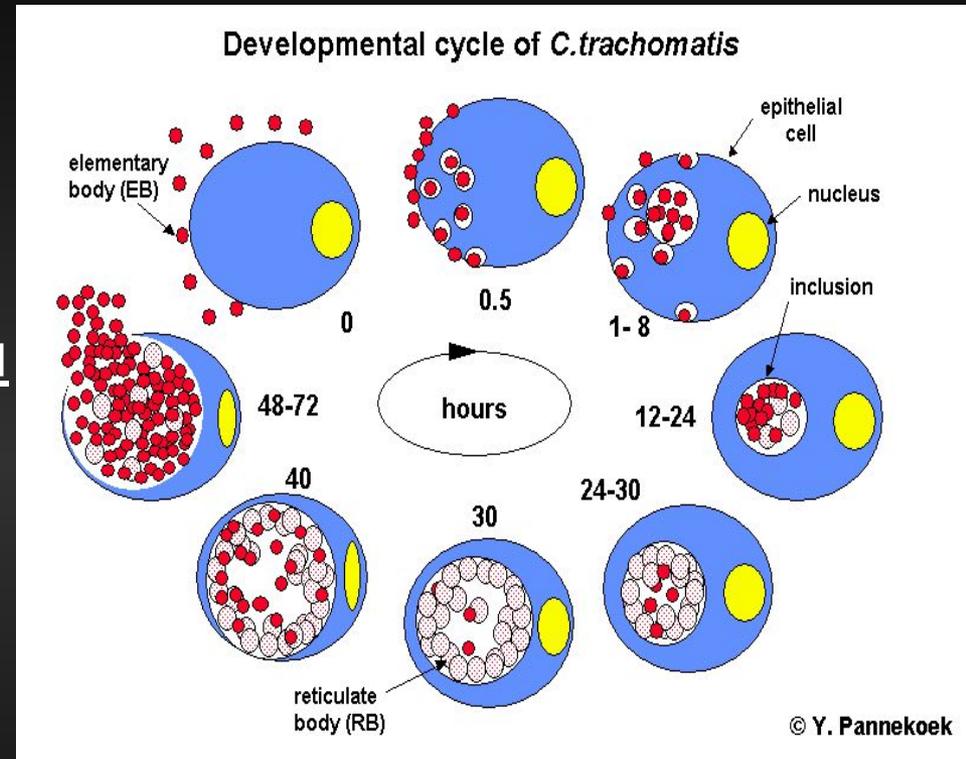


- С эволюционных позиций хламидии занимают промежуточное место между риккетсиями и вирусами.
- Хламидии содержат РНК и ДНК и синтезируют свой собственный ДНК-протеин, имеют цитоплазматическую мембрану и клеточную стенку.
- Рибосомы хламидий сходны с рибосомами грамотрицательных бактерий, потому их классифицируют как бактерии, однако метаболизм хламидий обеспечивается за счет жизнедеятельности клеток хозяина.
- Таким образом, хламидии считаются облигатными паразитами.

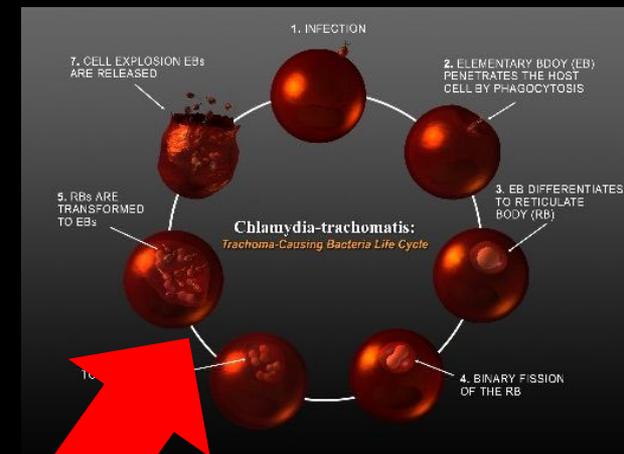
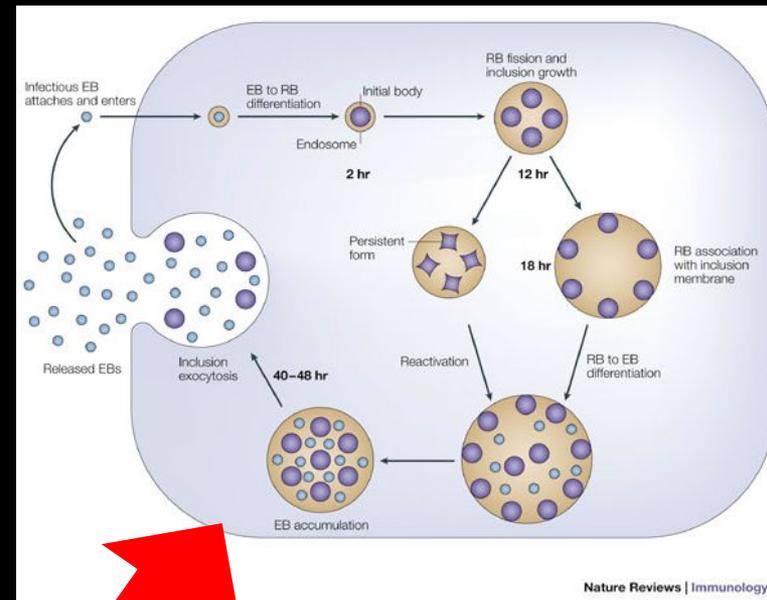
Жизнедеятельность хламидий осуществляется за счет двух стадий жизненного цикла: инфекционных внеклеточных форм и неинфекционных внутриклеточных форм.

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.



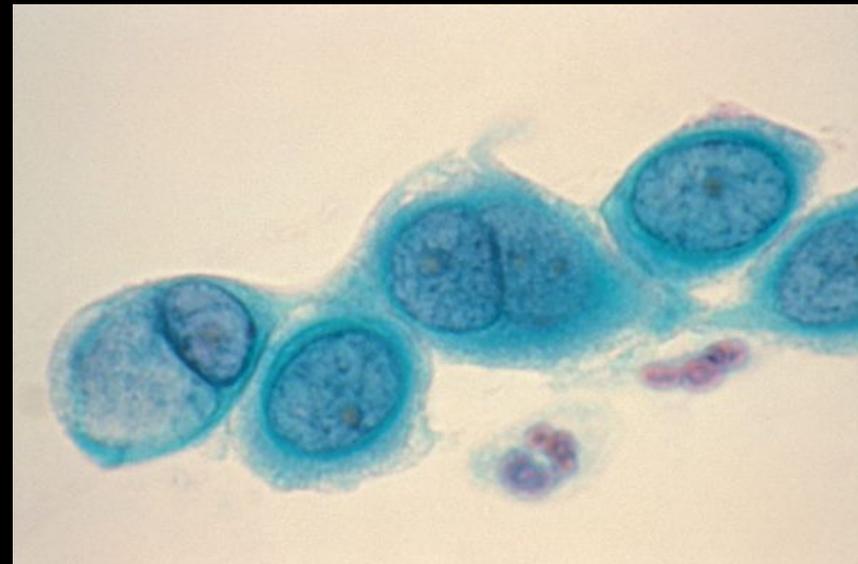
- ЭТ внедряются в клетку хозяина **путем фагоцитоза**, используя для роста и размножения **клеточную АТФ**. В клетке может одновременно оказаться несколько ЭТ, то есть **микроколоний хламидий**.
- Через **6-8 часов** ЭТ через **промежуточные тельца** превращаются в РТ, которые **делятся**. Дочерние РТ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



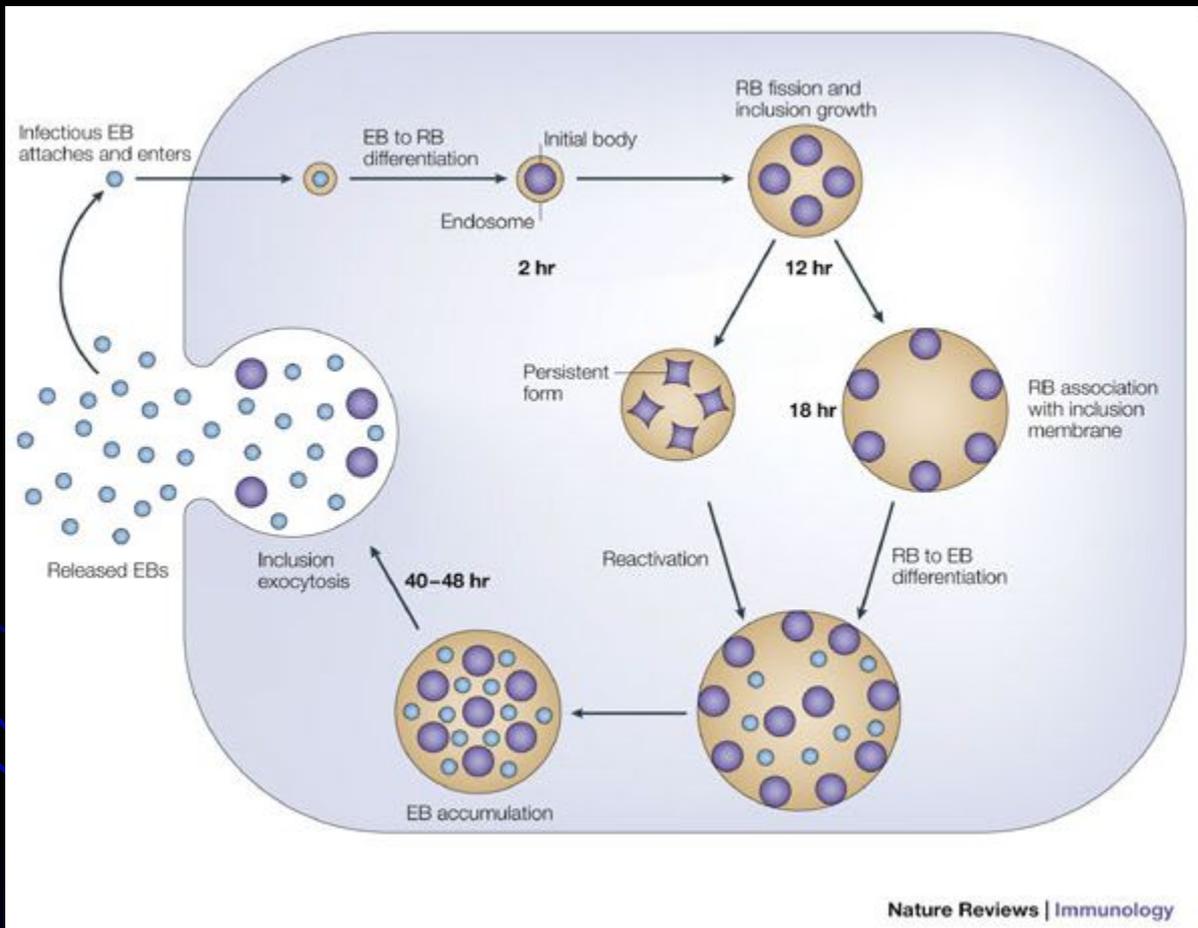
- Однако под влиянием ряда факторов, таких как низкий уровень γ -интерферона, неадекватная терапия, цикл может задерживаться в репродуктивной фазе на несколько месяцев.
- Лечение антибиотиками эффективно только в репродуктивной фазе развития хламидий (на стадии ретикулярных телец).
- При неадекватной 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.

Хламидийная инфекция

- Частота инфицирования хламидиями беременных женщин колеблется от 3 до 40%, достигая 70% при хронических воспалительных заболеваниях уrogenитального тракта
- Инфицирование плода может происходить антенатально и интранатально в результате аспирации инфицированных околоплодных вод.
- Дети, рожденные женщиной с острой хламидийной инфекцией, инфицированы в 63,3% случаев



Chlamydia trachomatis
cervicitis



- Хламидийная инфекция также часто протекает в виде сочетанного процесса. В 34% случаев хламидии обнаруживаются вместе с гонококками, в 33% - с уреаплазмами, в 21% - с микоплазмами, в 14% - с гарднереллами, а в 19% хламидиям сопутствует анаэробная контаминация.

Хламидийная инфекция

- Важно подчеркнуть, что **исследования** на хламидии надо проводить **независимо от картины влагалищного мазка** и наличия сопутствующей условно-патогенной флоры в половых путях, так как доказано, что в **80% случаев генитальный хламидиоз протекает при нормальной** картине влагалищного мазка.
- В Германии с 1 апреля 1995 г. обследование на хламидиоз включено в программу обследования всех беременных.
- Существующие методы диагностики хламидиоза можно разделить на три группы: цитологические, выделение хламидий на культуре тканей и серологические.

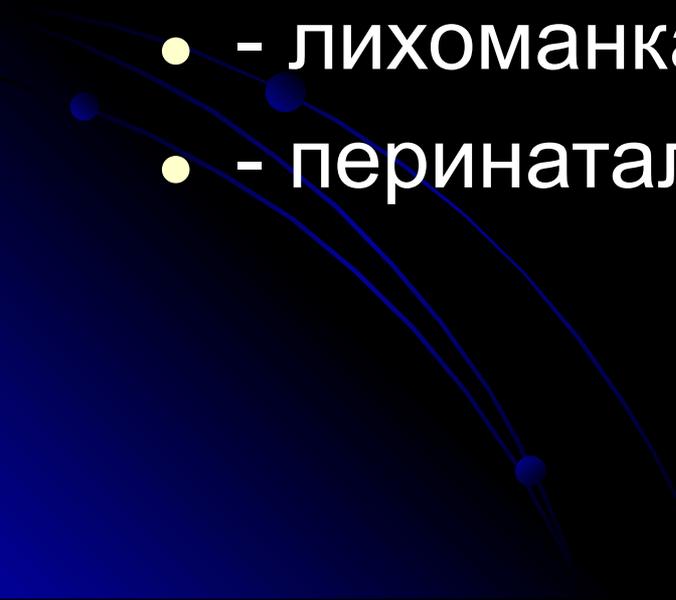
Навність хламідійної інфекції у вагітних сприяє:

- - нерозвиваючийся вагітності;
- - мертвонародженню (5,4 % випадків);
- - анемії вагітних;
- - захворюванням, які супроводжуються підвищенням температури;
- - токсикозам вагітних;
- - загрозі переривання вагітності;
- - самовільним викидням;
- - передчасним пологам;
- - ускладненим пологам.

Ці ускладнення можна пояснити:

- загостренням запальних захворювань геніталій під час вагітності,
- розвитком плацентиту,
- амніоніту,
- внутрішньоутробним інфікуванням плода з ураженням внутрішніх органів.

Ускладнення під час пологів

- несвоєчасне відходження навколоплідних вод;
 - - передчасний розрив плодових оболонок внаслідок хоріоамніоніту;
 - - дефект відходження плаценти;
 - - лихоманка під час пологів;
 - - перинатальна смерть дітей.
- 

Клініка

- кон`юнктивіт (так званий “кон`юнктивіт із включеннями”), 20-50% від інфікованих матерів
- фарінгіти,
- пневмонії (починається на 4-6 тижні життя),
- вульвіти,
- вульвовагініти,
- уретрити.

Неонатальні пневмонії хламідійної етіології можуть мати важкий перебіг і приводити до смерті дитини. Тяжкість захворювання залежить від гестаційного віку на момент інфікування та шляху інфікування.
Пневмонії інтерстиціальні, вогнищево-інтерстиціальні

Хламидийная инфекция

Хламидиоз (Chlamidiosis);
Хламидия трахоматис; восходящий, контаминационный в родах

Риск передачи инфекции младенцу при рождении от инфицированной матери, по современным данным, — 60-70%. Гнойный конъюнктивит (бленнорея) с выраженным отеком век на 5—14-й день жизни, ринит, фарингит, отит; у 11-26% в периоде новорожденное™ или позднее (5-19 нед.) развивается интерстициальная пневмония с постепенным началом, упорным приступообразным стаккато кашлем, обильными инфильтративными изменениями и признаками гиперинфляции легких на рентгенограмме грудной клетки, но без лихорадки, интоксикации; эозинофилия; течение — длительное. Возможна антенатальная пневмония, приводящая к мертворождению, ранней смерти.

Врожденные пороки: не характерны.

Поздние осложнения: частые и затяжные респираторные инфекции в первые месяцы жизни с упорным кашлем

Хламидийная инфекция – самая частая причина бактериального конъюнктивита у новорождённых.

- У младенцев с положительным результатом на ХИ
- Гнойное отделяемое - 95%,
- отёчность век - 73%
- конъюнктивальная эритема - 65% детей.
- двусторонний - 73%.
- У младенцев с положительным результатом на другой патогенный микроорганизм с 50% и
- Гнойное отделяемое - 100%,
- отёчность век - 50%
- конъюнктивальная эритема 45% пациентов
- двусторонний 77% младенцев.

• Ingrid G. I. J. G. Rours et al. Chlamydia trachomatis as a cause of neonatal conjunctivitis in Dutch infants. **Pediatrics**. February **2008**; 121(2): e321-e326.

Патогенез

- Хламідії пошкоджують плаценту,
навколоплідні оболонки

Розрив плідних оболонок

Передчасні пологи

Відшарування плаценти

ХФПН

Гіпотрофія плода

- У 60 % дітей із хламідійною інфекцією після появи кон'юнктивіту розвивалися дихальні розлади за рахунок пневмонії. Описані також випадки, коли дихальні розлади передували ураженню очей. Це свідчить про первинне інфікування глотки.
- Рогівка звичайно залишається інтактною

Клінічні прояви

- **У доношених:** максимальна фізіологічна втрата маси тіла спостерігається в перший день життя
- відновлення її більш тривале, ніж у дітей неінфікованих.
- стан погіршується в перші 12 годин життя за рахунок неврологічної симптоматики: підвищеної збудливості, тремора кінцівок, гіперестезії шкіри, болісного крику
- блювота, зригування,
- пригнічення фізіологічних рефлексів.
- **У недоношених немовлят:** в перші години життя переважають дихальні розлади.

Симптоми одно- чи двостороннього кон'юнктивіту у всіх дітей з'являються на 6-10 день життя (набряк повік, слизисті чи слизисто-гнійні виділення).

Віддалені прояви хламідійної інфекції

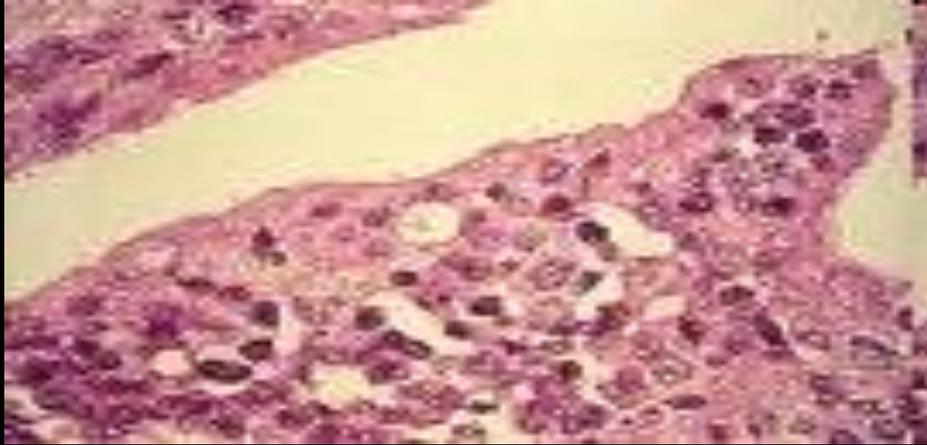
- - тривалі риніти;
- - повторні епізоди ГРВІ з підвищенням температури;
- - гострі бронхіти (можливо повторні) протягом перших місяців життя;
- - уретрити;
- - генітальна інфекція.

Хламідійна інфекція у всіх типових проявах розвивається і у дітей, народжених шляхом кесарева розтину, що підтверджує можливість внутрішньоутробного інфікування.

Лабораторні показники при хламідіозі

- Клінічний аналіз крові у дітей із хламідіозом характеризується з перших днів життя
 - - лейкоцитозом ($23,08 \cdot 10^9$);
 - - еозинофілією (4-12 %);
 - - моноцитозом (13,2%).
- Можлива початкова нормальна кількість еозинофілів і поступове їх зростання в динаміці.
- **Рентгенологічна картина** хламідійної пневмонії:
 - - зниження пневматизації легень (одно- чи двобічне);
 - - підсилення прикореневого малюнка;
 - - перибронхіальна інфільтрація.
- **На наявність хламідій обстеження необхідно проводити в перший день після народження і на 5-6 добу життя.**
- Вірогідно, що коли дитина народжується у важкому стані, то хламідії виділяються зразу після народження в перший день життя. Далі відбувається накопичення хламідій в епітелії слизових оболонок на 5-6 день життя і, таким чином, підвищується можливість виявлення хламідій.

- Прогрессирование заболевания — переход от острой стадии в хроническую — отмечается появлением антител класса А.
- Изменение выработки **IgM на IgA может происходить в течение 10 дней** после первичных симптомов заболевания. В это же время или **с небольшой задержкой (2-3 недели)** определяют **антитела класса G**. Таким образом, в острой стадии хламидиоза кратковременно могут быть обнаружены как IgM, так и IgG, и IgA.



- Хроническое течение заболевания характеризуется наличием антител классов А и G, титры их сохраняются постоянно на одном уровне.
- У пациентов с бессимптомным течением болезни появление низких титров IgA в течение многих недель говорит о наличии персистенции возбудителя и не может расцениваться как острая инфекция.
- Обнаружение низких титров IgG (серологические «шрамы») указывает на давно перенесенную хламидийную инфекцию.

Виявлення морфологічних структур мікроорганізмів

- Малочутливий метод виявлення в епітеліальних клітинах включень хламідій у препаратах, пофарбованих за методом Романовського-Гімзи.



Хламидийная инфекция. Лечение.

- Местно при конъюнктивитах – 0,5% эритромициновая мазь (0,5 % р-р левомицетина).
- Кларитромицин по 7,5 мг/кг 2 раза в сутки, в течение 10 дней (азитромицин 10 мг/кг 1 раз в сутки, в течение 7 дней).
- Виферон (100 тыс. МЕ 2 раза в сутки – 5 дней, повторный курс через 5 дней).

- Одна из основных причин неэффективности терапии — недостаточность иммунного ответа, поэтому иммунокоррекция является необходимым элементом терапии.
- Рекомендуется назначать: интерфероны, индукторы интерферонов (амиксин), цитомедины, липополисахаридные комплексы.
- Интерферон (ИФН) обладает способностью **ингибировать внутриклеточное размножение хламидий.**
- Хотя доказана антихламидийная активность α -, β - и γ -интерферонов, на практике используются чаще α - и β -интерфероны. Что касается γ -интерферона — цитокина, который высокоактивен против ЭТ, существует только одна лекарственная форма на его основе — Имукин.
- α -Интерферон можно применить и у беременных. **К группе генно-инженерных аналогов α -интерферона** относятся Интрон А, Лаферон, Роферон, Ребиф и другие.
- Препараты, вызывающие образование эндогенного интерферона, получили название индукторов интерферона. **При использовании индукторов синтезируется собственный ИФН, который в отличие от наиболее широко используемых в настоящее время рекомбинантных ИФН не обладает антигенностью.**

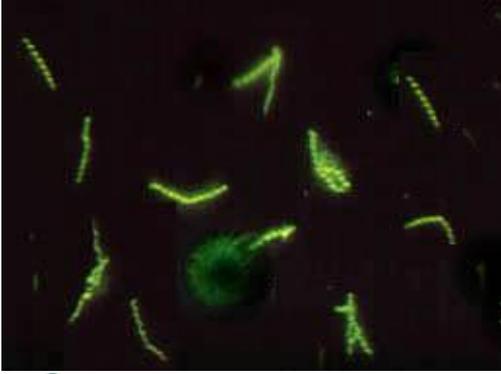
При передозировке препаратов ИФН возникает ряд побочных эффектов

- Принимая участие в иммунных реакциях организма, **ИФН стимулируют неспецифическую цитотоксичность иммунных клеток и вызывают экспрессию молекул HLA в тех популяциях клеток, которые обычно не экспрессируют эти антигены.**
- В свою очередь, это может стать **причиной усугубления аутоиммунного ответа организма.**
- При использовании индукторов ИФН такой опасности нет, поскольку синтез ИФН сбалансирован и контролируется механизмами, надежно обеспечивающими защиту организма от избытка ИФН.
- Однократное введение индукторов обеспечивает относительно длительную циркуляцию ИФН на терапевтическом уровне, тогда как для достижения подобных концентраций при применении экзогенных ИФН требуется многократное введение значительных доз препаратов.

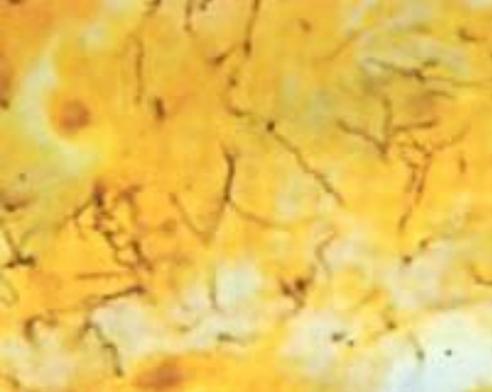
- Некоторые индукторы ИФН (амиксин) обладают уникальной способностью **«включать» синтез ИФН в определенных популяциях клеток и органов**, что в ряде случаев дает определенные преимущества перед поликлональной стимуляцией иммуноцитов ИФН.
- Индукторы ИФН обладают теми же свойствами, что и ИФН. Прежде всего, они вызывают иммуномодулирующий эффект и прекрасно сочетаются не только с ИФН, но и с другими противовирусными средствами. При таком комбинированном использовании препаратов в ряде случаев наблюдается аддитивный и даже синергический эффект.

- Из индукторов интерферона в настоящее время наиболее широкое применение нашли амиксин, Гропринозин, циклоферон.
- Амиксин — новый и первый пероральный отечественный синтетический индуктор эндогенного интерферона. Амиксин применяют по 0,25 г в сутки в течение двух суток, затем по 0,125 г через 48 часов в течение четырех недель. На третий день после начала лечения амиксином назначают антибиотики.
- Из цитомединов используют Тимоген, Тимозан, Тактивин, Тимостимулин, которые оказывают иммуностимулирующее действие в отношении клеточного иммунитета, при комплексной терапии УГХ при наличии показаний, а именно дисбаланса в иммунной системе.

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.**

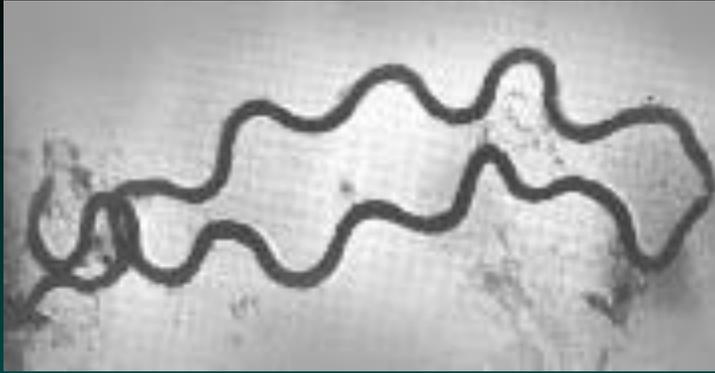
- Ринит — сухой, серозный, гнойный с геморрагическим отделяемым. Сопение.

- 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

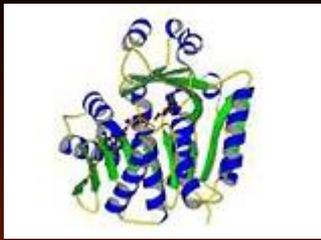


Врожденный сифилис.

- *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.

Врожденный сифилис. Лечение.

- При врожденном *сифилисе* или рождении ребенка от матери с активным сифилисом во время беременности проводят 10-дневный курс натриевой или новокаиновой соли пенициллина в суточной дозе 100 000 ЕД/кг, разделенной на 4 инъекции.
- Возможными альтернативами являются: прокаин-пенициллин в суточной дозе, вводимой в одной инъекции, в течение 10 дней; введение экстенциллина или ретарпена 1 раз в неделю 2 раза; при непереносимости пенициллина—оксациллин, ампициллин, ампиокс в дозе 100000мг/кг/сут., разделенной на 4 инъекции, в течение 10 дней или цефтриаксон в суточной дозе 50 мг/кг массы тела, вводимой один раз в сутки в течение 10 дней (ПДВУИ, 2001).
- Если у ребенка есть клинические проявления врожденного сифилиса, то лечат чередующимися курсами вышеупомянутых антибиотиков не менее 4 нед., а далее — по результатам динамики специфических тестов.



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

	Ризик інфекції плода	Важкі наслідки інфекції
1-й триместр	10%	70%
3-й триместр	60%	<1%

Antsaklis, A, Daskalakis, G, Papantoniou, N, et al. Prenatal diagnosis of congenital toxoplasmosis. Prenat Diagn 2002; 22:1107.

Врожденный токсоплазмоз

- The New England Regional Newborn Screening Program тестирует кровь на промокательной бумаге (собираемой от всех новорожденных детей для скрининга на метаболические, эндокринные и гемоглибиновые аномалии) на токсоплазма-специфический иммуноглобулин (Ig)M.
- За 6 лет было выявлено 52 ребенка с врожденной токсоплазменной инфекцией из 635 00 детей прошедших скрининг; у 50 из 52 детей при обычном физикальном исследовании не было выявлено в периоде новорожденности никаких отклонений и их инфекция была диагностирована единственно путем серологического скрининга.

Врожденный токсоплазмоз

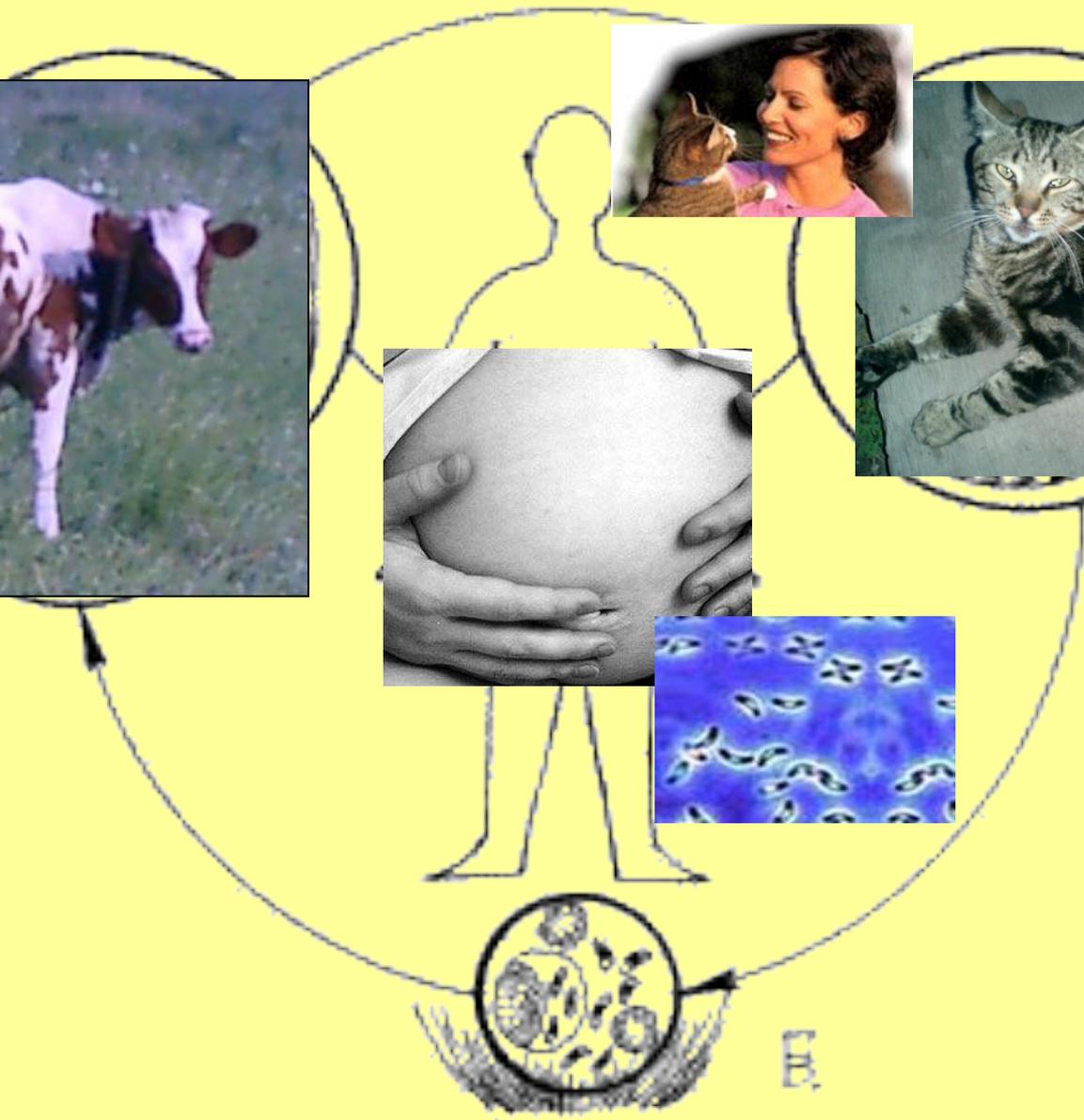
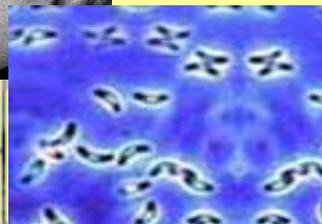


- Неполовой цикл может иметь место у большинства животных, но половой цикл протекает исключительно у кошек.
- Неполовой цикл состоит из двух форм известных как тахизоитный (быстро делящаяся форма наблюдаемая в острой фазе инфекции) и брадизоитная (медленно растущая форма наблюдаемая в тканевых кистах).

- Половой цикл начинается в желудочно-кишечном тракте кошки, где формируются и фертилизируются гаметоциты до образования зиготы, затем зиготы инкапсулируются, образуя стенку, и получают название ооцисты. Зиготы «sporulates» делятся, образуя спорозоиты внутри ооцист.
- Спорозоиты становятся инфекционными через 24 часа или более после того, как ооциста вышла из кошки. При первичной инфекции кошка может выделять миллионы ооцист ежедневно в течение 1-3 недель.

Ооцисты очень устойчивы и могут оставаться инфекционными в течение 1 года и более (особенно в теплом влажном месте).





Врожденный токсоплазмоз

- Ооцисты *T.g.*, тахизоиты и бразизоиты могут инфицировать человека.
- Инфекция может развиваться 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 (бразизоитов), содержащихся в недоваренном мясе (особенно свинине, баранине и говядине) или в результате трансплантации органа с тканевыми кистами.

Врожденный токсоплазмоз

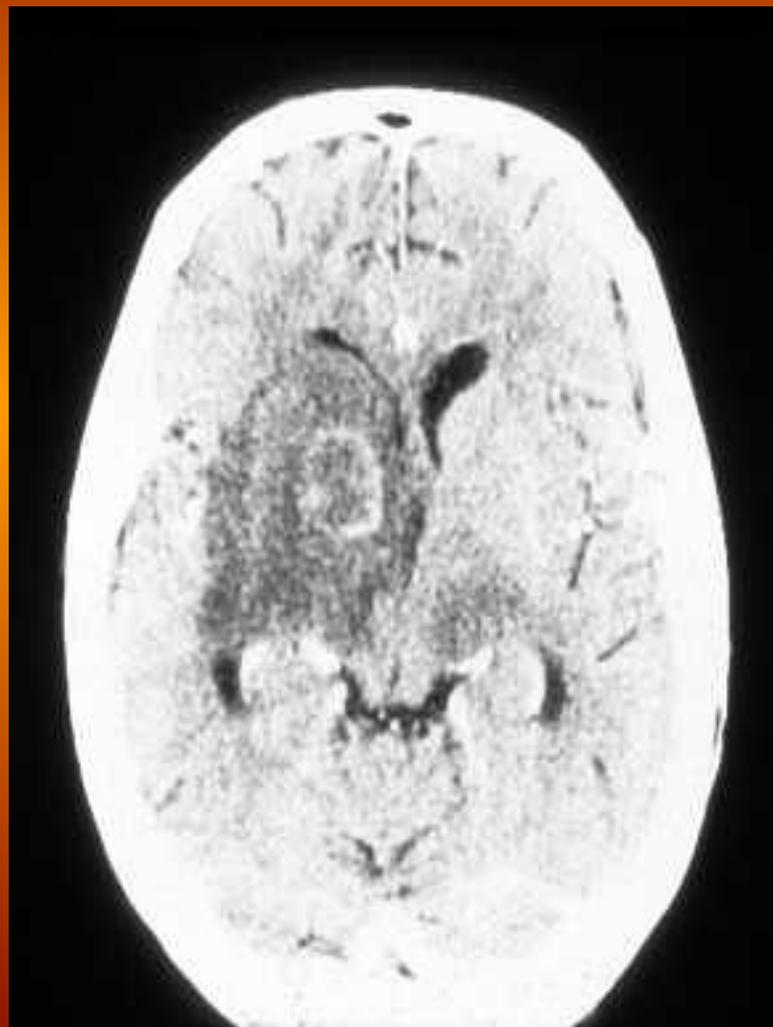
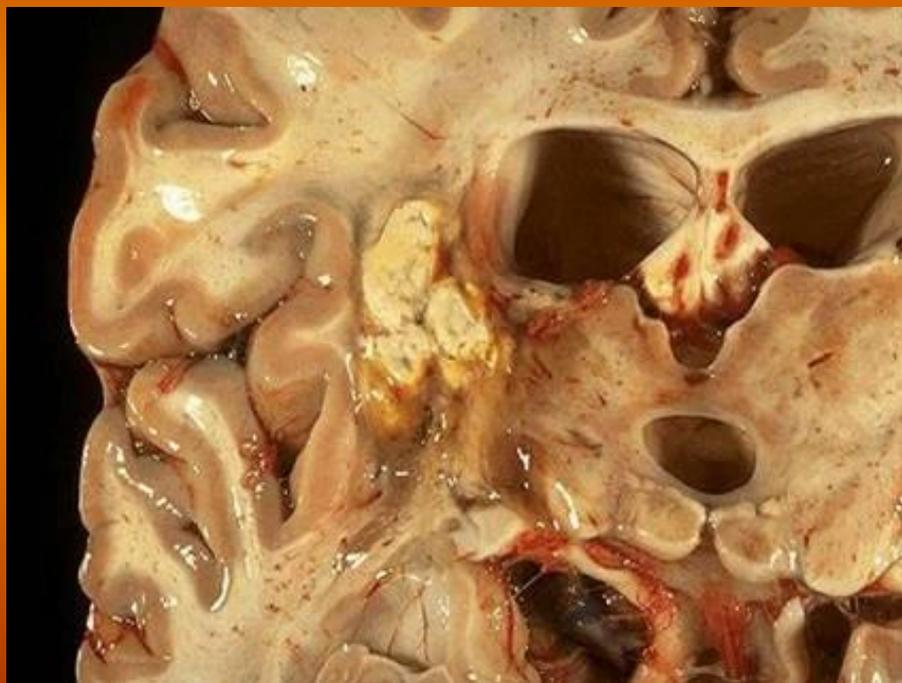
Классическая тетрада, характерная для перенесенного внутриутробного токсоплазмоза (гидроцефалия, кальцификаты в мозге, хориоретинит и гепатоспленомегалия), встречается лишь у 3% детей с доказанным в дальнейшем врожденным токсоплазмозом (Коскиниemi М. и др., 1989).

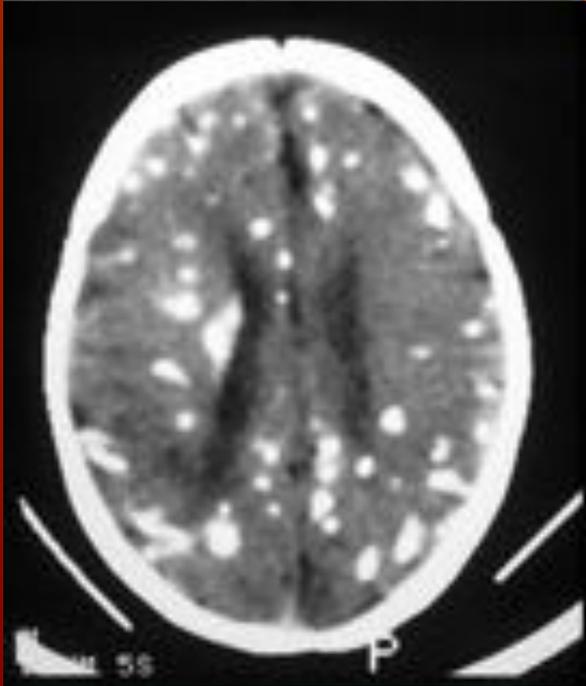
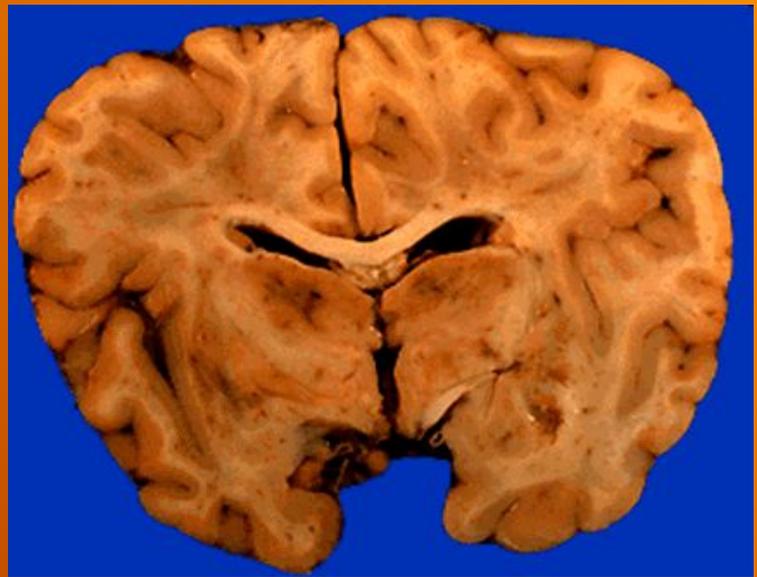
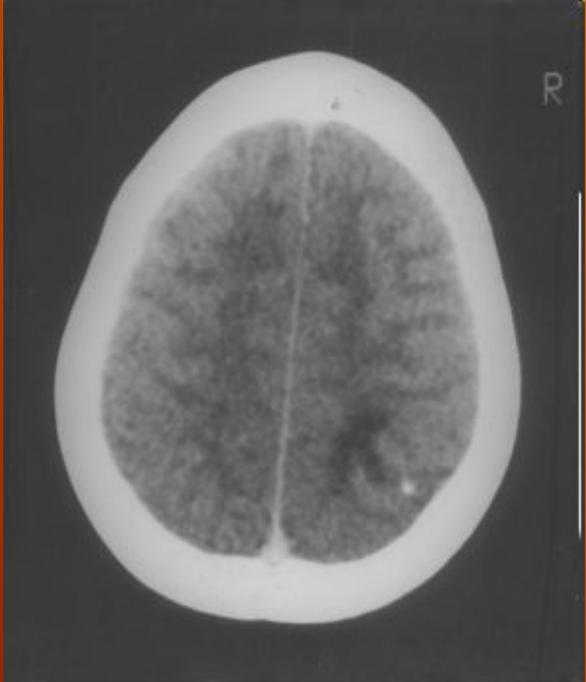
Показання для обстеження на ТОКСОПЛАЗМОЗ

- Тривала жовтяниця
- Гепатоспленомегалія
- Судоми, гідроцефалія
- Мікрофтальм, хоріоретиніт
- Кальцифікати у речовині головного мозку, внутрішньочерепна гіпертензія
- Лімфаденопатія
- Лихоманка у поєднанні з висипаннями неясної етіології
- Кардіоміопатія не з'ясованого генезу
- Підгострий та хронічний енцефаліт, арахноїдит
- Хоріоретиніт, увеїт
- Субфебрилітет



Токсоплазмоз головного мозга

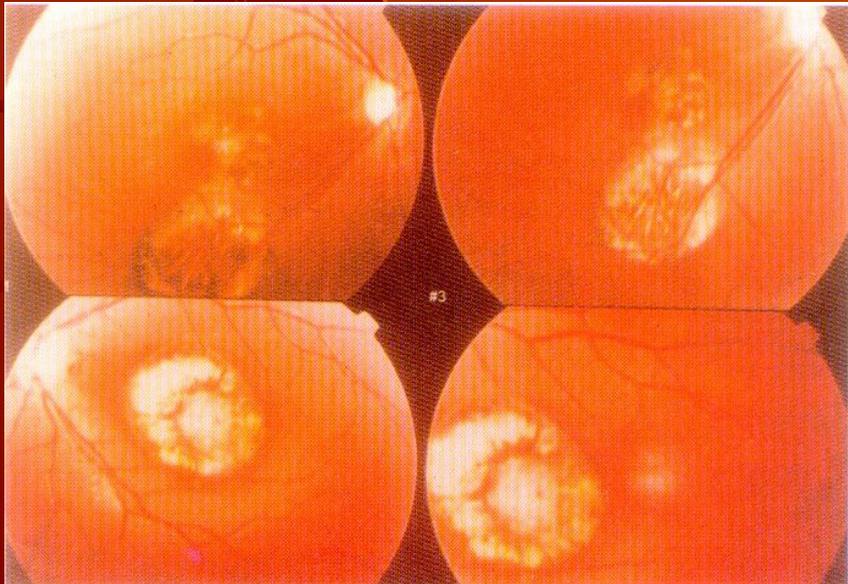
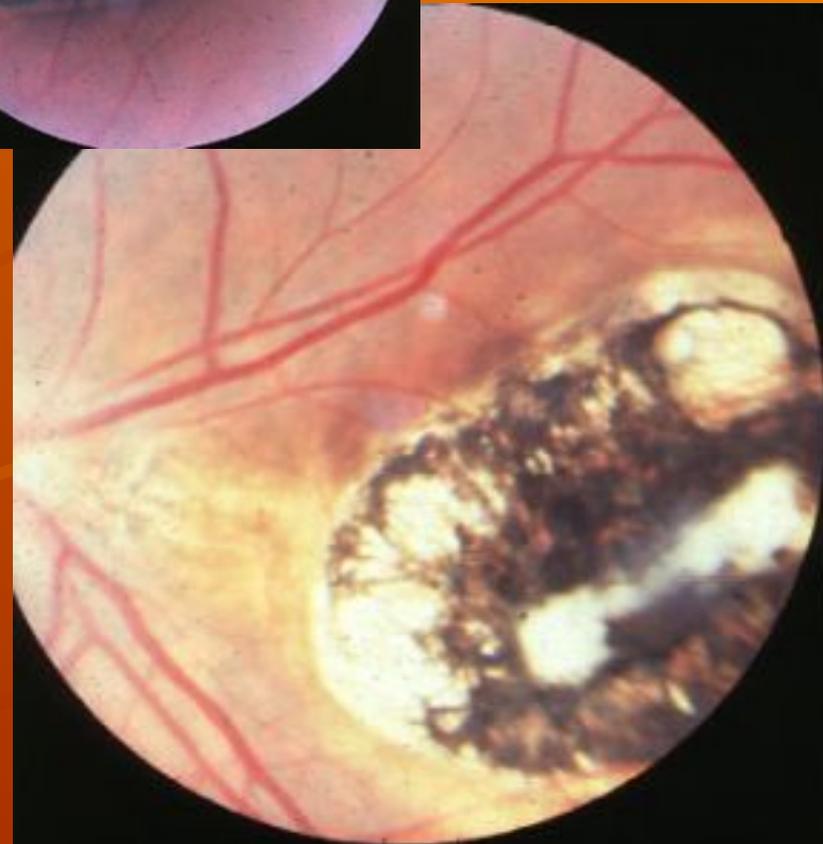
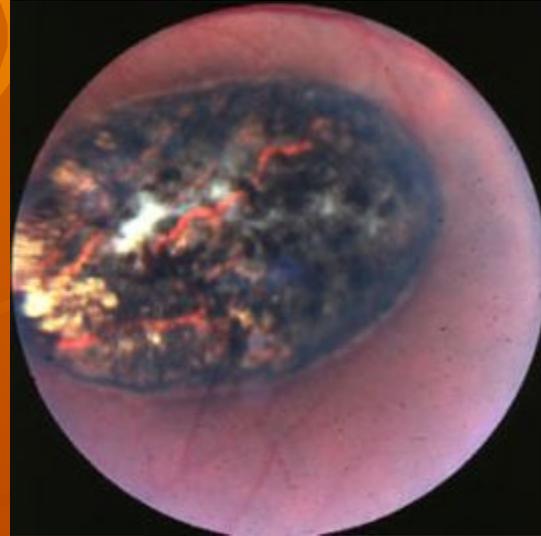
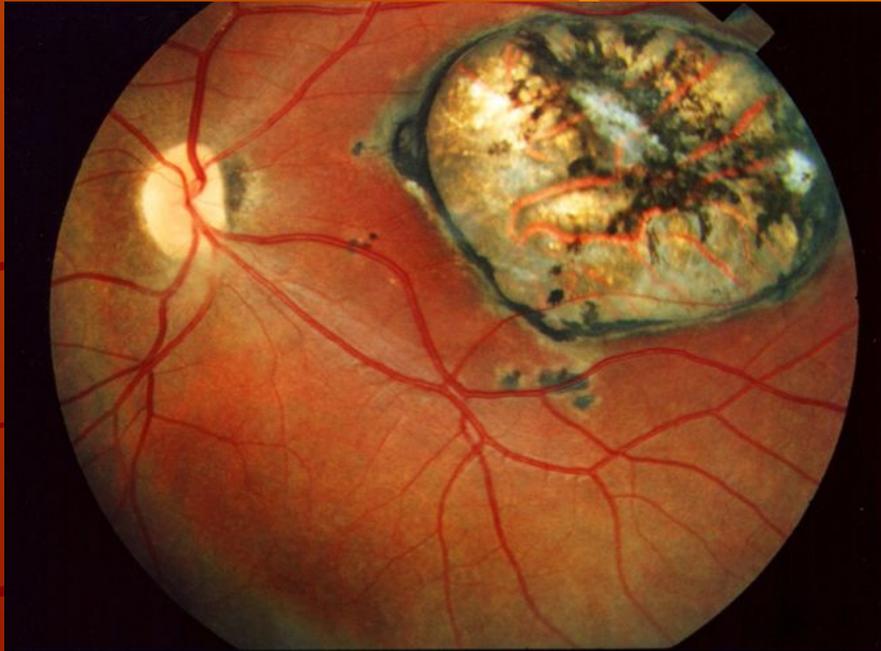


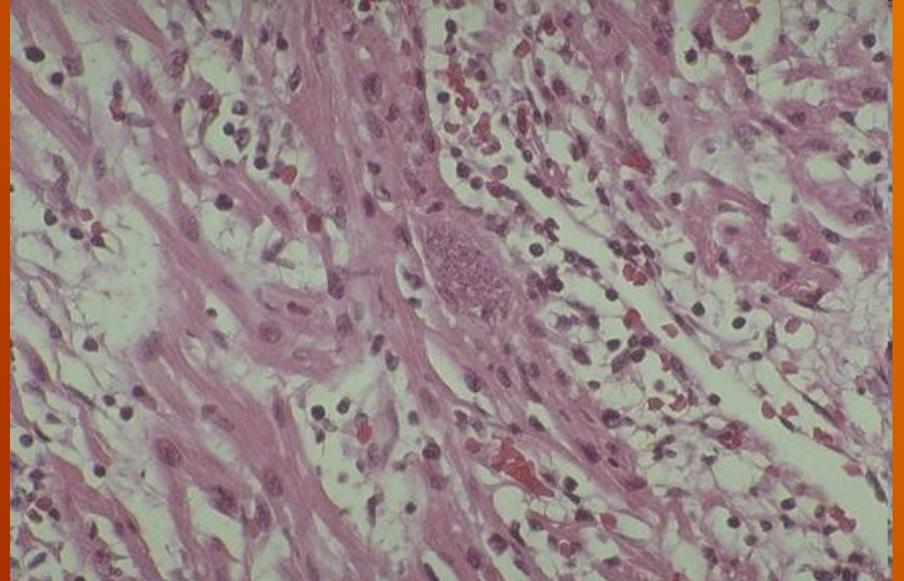
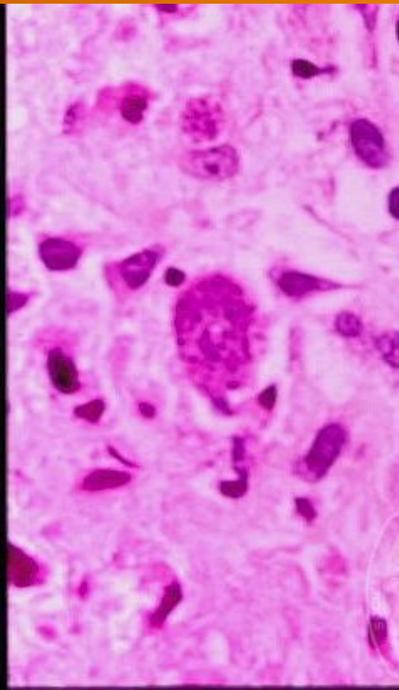
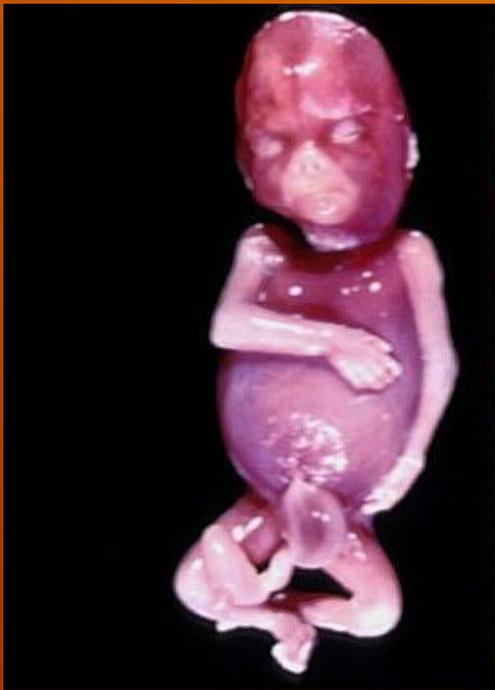


Врожденный токсоплазмоз

Симптом	%
• масса тела при рождении менее 2500 г	3,7
• масса тела при рождении более 2500 г	2,5
Задержка внутриутробного развития	2,7
→ Переносенность	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





Снижает ли пренатальное лечение риск врожденного токсоплазмоза?

-

28.02.07

- Несмотря на три десятилетия применения пренатального скрининга на токсоплазмоз, вопрос **о снижении риска врожденного токсоплазмоза** по-прежнему остается открытым.
- Актуальность проблемы ВТ обусловлена тем, что до 4% детей с данной патологией умирают или имеют серьезные неврологические нарушения или двусторонние поражения глаз.

1745 инфицированных матерей и 691 инфицированный ребенок, родившийся живым.

- Риск потери плода составил 2% (22 - по причине терапевтического прерывания беременности и 13 - по причине мертворождения).
- Риск грубых поражений глаз, диагностированных у детей на 1-ом году жизни, был намного выше среди южноамериканского контингента (47%) по сравнению с контингентом из Европы (14%). Промежуточные результаты в США, в Штате Массачусетс (27%)
- Риск грубых повреждений головного мозга был намного выше детей из Северной (19%) и Южной Америки (53%) по сравнению с контингентом из Европы (9%)

- Частота передачи инфекции от матери к ребенку напрямую зависела от гестационного возраста (ГВ) на момент сероконверсии у матери:
- 15% (95% доверительный интервал [ДИ]: 13 - 17) в 13 недель,
- 44% (40 - 47) - в 26 недель
- 71% (66 - 76) - в 36 недель;
- риск передачи увеличивался на 12% (10 - 14) в одну неделю ГВ.

- Метаанализ дал слабое клиническое доказательство того, что пренатальное лечение уменьшает риск ВТ.
- Более высокий ГВ при сероконверсии достоверно связан с увеличенным риском передачи инфекции от матери к ребенку и со сниженным риском поражений головного мозга у детей, но не влияет на риск повреждений глаз.
- Rodolphe Thiebaut et al. Effectiveness of prenatal treatment for congenital toxoplasmosis: a meta-analysis of individual patients' data. Lancet. Jan. 13, 2007; 369: 115-122

Клінічні форми токсоплазмозу

1. Гостра (маніфестна форма): Централізована
Локалізована
2. Залишкові явища токсоплазмозного хоріоретиніту та менінгоцефаліту
3. Поєднані варіанти гострого токсоплазмозу з перинатальними інфекціями; постнатальними вірусно-бактеріальними інфекціями
4. Гостре субклінічне інфікування
5. Інфікування у поєднанні з неінфекційними захворюваннями: спадковими; онкогематологічними; алергічними; гіпертензійно-гідроцефальним синдромом
6. Інфікованість у практично здорових дітей

Чим пізніше настає інфікування – тим частіше заражається плід, але тим легший перебіг захворювання

Класифікація вродженого

ТОКСОПЛАЗМОЗУ (Титова А.И)

К.В. Орехов, Москва, 2002

Вік дитини	Форма	Перебіг
Новонароджені (від 0 до 3 міс.)	§ Генералізована § Менінгоенцефалічна § Енцефалічна § Резидуальна	§ гострий § Гострий та підгострий § Підгострий і хронічний
Діти грудного та раннього віку (від 4-5 міс до 3-х років)	§ енцефалічна § резидуальна	Підгострий і хронічний --
Діти дошкільного та шкільного віку	§ енцефалічна § резидуальна	Хронічна --

Клінічний перебіг вродженого токсоплазмозу

- Передчасне народження (31%)
- Гіпотрофія
- Гіпертермія
- Висипання (плямисто-папульозні)
- Генералізована ліфаденопатія
- Гепатоспленомегалія
- Жовтяниця (затяжна)
- Гідроцефалія (50%), мікрофтальмія, хоріоретиніт (85%)
- Ураження ЦНС, в т.ч. судоми нез'ясованого генезу
- Кальцифікати головного мозку (63%)
- Запальні зміни в аналізі крові з зсувом вліво. У лікворі – лімфоцитарний цитоз, підвищення білка, ксантохромія
- Гіпоглікемія, гіпопротеїнемія.
- Відставання психомоторного розвитку (56%)

Лабораторна діагностика

- РЗК (реакція зв'язування компліменту), РЗК стає позитивною з 2-3 тижня захворювання, але вже через 1-3 роки може стати негативною чи зберігатися в низьких титрах.
- РНІФ (реакція непрямой імунофлюоресценції). В динаміці РНІФ стає позитивною з 1-го тижня захворювання і може зберігатися до 15 років та більше в низьких та середніх титрах
- ІФА (імуноферментний аналіз). Враховуються достовірно наростаючі та високі показники при повторних дослідженнях, динаміку антитіл класів IgG, IgM та IgA.

Інтерпретація результатів ІФА більш об'єктивна, оскільки орієнтована на міжнародні стандарти ВООЗ

Інтерпретація серологічних досліджень при токсоплазмозі

Маркер	Результат	Інтерпретація
IgG IgM	Негативний Негативний	Інфекція відсутня, токсоплазмозу немає
IgG IgM	Негативний Позитивний	Первинна токсоплазменна інфекція
IgG IgM	Позитивний Позитивний	Гострий первинний токсоплазмоз чи реактивація латентної інфекції
IgG IgM	Позитивний Негативний	Токсоплазменна інфекція у фазі латенції чи можлива “очна” форма
IgA	Позитивний	Гострий первинний токсоплазмоз

Лабораторна діагностика

При оцінці серологічних проб варто враховувати:

- ✓ Клінічні дані і показники інших лабораторних досліджень;
- ✓ Той факт, що у дорослих дітей і дорослих безперервна продукція антитіл свідчить про нормальний нестерильний імунітет;
- ✓ *Можлива невідповідність між титрами антитіл та клінічним варіантом захворювання, дуже високі титри у здорових дітей, відсутність антитіл у новонароджених, в т.ч. недоношених та дітей перших місяців життя*

Decoster, A, Darcy, F, Caron, A, et al. Anti-P30 IgA antibodies as prenatal markers of congenital toxoplasma infection. Clin Exp Immunol 1992; 87:310.

Врожденный токсоплазмоз

- Специфическая терапия должна быть проведена в каждом случае врожденного токсоплазмоза

Врожденный токсоплазмоз. Лечение.

Клиническая форма	Клинические и лабораторные показатели	Терапия
<p>Острая (манифестная) форма:</p> <p>а) генерализованная;</p> <p>б) локализованная (гепатит, энцефалит, хориоретинит и др.)</p>	<p>Симптомы острого воспалительно-дегенеративного процесса. Динамика специфических Ig: IgM—»IgG, высокий уровень специфических антител</p>	<p>Лечение назначить как можно быстрее</p>
<p>Остаточные явления токсоплазменного:</p> <p>а) хориоретинита;</p> <p>б) менингоэнцефалита и др.</p>	<p>Хориоретинит: пигментация, фиброз. Энцефалопатия: эписиндром, отставание в психомоторном развитии. Низкие уровни антител (реже средние и высокие) класса IgG</p>	<p>Специфическое лечение не показано. Осмотр окулиста 2 раза в месяц, но возможно обострение хориоретинита</p>
<p>Сочетанные варианты острого токсоплазмоза с другими инфекциями:</p> <p>а) перинатальными;</p> <p>б) постнатальными вирусно-бактериальными</p>	<p>Клиническая картина; высокие и средние титры антител класса IgM, затем низкоавидные IgG</p>	<p>Выбор первоочередной, а также комплексной терапии с учетом клинико-лабораторных показателей</p>

Врожденный токсоплазмоз. Лечение.

Клиническая форма	Клинические и лабораторные показатели	Терапия
Острое субклиническое инфицирование	Учесть акушерский анамнез. Антитела класса IgM у матери и ребенка	Лечение
Инфицированность в сочетании с неинфекционными заболеваниями: а) наследственными; б) онкогематологическими; в) аллергическими; г) эктопатологическими; д) гипертензионно-гидроцефальным синдромом и др.	Антитела класса IgG. Достоверно установлен диагноз неинфекционного заболевания	Специфическая терапия не показана
Инфицированность у практически здоровых детей	Чаще низкие и средние титры антител класса IgG. Могут быть и высокие	Лечение не проводится

Показання для лікування токсоплазмозу

Клінічні форми	Клініко-лабораторні показники	Терапія
<p>Гостра форма:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Генералізована - Локалізована 	<p>Симптоми гострого запального процесу. Динаміка IgG: IgM→IgG, високий рівень титру ат</p>	<p>Лікування призначається негайно</p>
<p>Залишкові явища :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Хоріретиніту - Менінгоцефаліту 	<p>ХТ - пігментація, фіброз. МЕ - епісиндром, відставання у психомоторному розвитку. Низькі рівні ат (рідше середні і високі) класу IgG</p>	<p>Специфічне лікування не показано. Огляд окуліста 1-2 в місяць (можливе загострення)</p>
<p>Поєднані варіанти гострого токсоплазмозу з - перинатальними - постнатальними інфекціями</p>	<p>Клінічна картина; високі і середні титри ат класу IgM , потім низькоавідні IgG</p>	<p>Вибір початкової, а потім комплексної терапії</p>
<p>Гостре субклінічне</p>	<p>Врахувати акушерський</p>	<p>Лікування</p>

Показання для лікування токсоплазмозу

Клінічні форми	Клініко-лабораторні показники	Терапія
Інфікування у поєднанні з неінфекційними захворюваннями: <ul style="list-style-type: none">- спадковими;- онкогематологічними;- алергічними;- гіпертензійно-гідроцефальним синдромом	Ат класу IgG. Встановлено діагноз неінфекційного захворювання	Специфічна терапія не показана
Інфікованість у практично здорових дітей	Частіше низькі та середні титри (можуть бути високі) класу IgG	Лікування не проводиться

Врожденный токсоплазмоз. Лечение. Препараты и дозы:

- **Пириметамин** (дараприм, хлоридин, тиндурин) + **сульфадимезин** — 4—6-недельный курс. Оба препарата ингибируют синтез фолиевой кислоты, но на разных уровнях, т.е. действуют синергично. К сожалению, они, так же как и антибиотики, не оказывают выраженного влияния на внутриклеточные и инцистированные формы токсоплазм, а потому лечение при врожденном токсоплазмозе длительное. Хлоридин в первые 2 дня дают внутрь в нагрузочной дозе 2 мг/кг/сут., разделенной на два приема; далее — в дозе 1 мг/кг/сут. (в 2 дозах для приема внутрь) один раз в 2 дня, ибо период полувыведения препарата из организма — около 100 ч.
- **Сульфадимезин** назначают в дозе 50—100 мг/кг/сут. в 2 или 4 приема внутрь. Для предотвращения гематологической токсичности хлоридина и сульфадимезина три раза в неделю дают фолиевую кислоту внутрь или парентерально в дозе 5 мг (оптимально 10 мг лейковорина).
- Имеются комбинированные препараты фансидар, метакельвин, содержащие в 1 таблетке по 25 мг пиримидина и 500 мг сульфадоксина.

Врожденный токсоплазмоз. Лечение.

Препараты и дозы:

- *Спирамицин* (антибиотик из группы макролидов) — 1—1,5-месячный курс в дозе 100 мг/кг/сут., разделенной на 2 приема, внутрь.
- *Кортикостероиды* (преднизолон) в дозе 1,0 мг/кг/сут., разделенной на два приема, внутрь (утром и днем) назначают при доказанном активном воспалительном процессе до его стихания (в частности, до снижения уровня белка в ЦСЖ до 1 г/л или до визуального стихания хориоретинита). Прежде чем отменить препарат, дозу снижают постепенно.

Профілактика

- Профілактику проводять з урахуванням того факту, що тільки первинне зараження жінки під час вагітності може привести до інфікування плода. Методи профілактики ділять на санітарні та спеціальні
- санітарні - інформація про попередження первинного інфікування шляхом виконання правил санітарної гігієни.
- Спеціальні методи полягають у преконцептуальній (допологовій) та пренатальній діагностиці.
- *Особливу групу ризику становлять серонегативні жінки (без наявності антитіл класу IgG до вагітності). Такі жінки повинні обстежуватись під час вагітності кожні 6-8 тижнів.*

Врожденная краснуха

- *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.*
- На сегодня уровень заболеваемостью корью и краснухой в Украине в 10 раз превышает среднеевропейский показатель.
- Вакцина содержит живые культуры вирусов кори и краснухи и неомицин. Противопоказаниями против дополнительной иммунизации являются онкологические заболевания, иммунодефицитные состояния, СПИД, беременность, острые и обостренные хронические заболевания, эпилепсия, аллергия на группу аминогликозидов»

- 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.



НАСЛІДКИ ВНУТРІУТРОБНОГО ІНФІКУВАННЯ

Термін інфікування матері

■ 3-7 тижнів →

■ 2-6 тижнів →

■ 5-7 тижнів →

■ 5-12 тижнів →

■ 8-9 тижнів →

Наслідки для плода

- Смерть плода, аборт
- Катаракта, мікрофтальмія, ретинопатія
- Вади серця
- Ураження внутрішнього вуха і слуху
- Вади розвитку зубів

- Частота врожденной краснухи среди детей с врожденной патологией может достигать - 15-35%
- У детей с врожденной краснухой наиболее часто обнаруживали поражения ЦНС (82%)

- Инаппарантная инфекция представляет для беременных такую же тератогенную опасность, как и манифестная.
- В патогенезе врожденной краснухи первостепенное значение имеет **вирусемия у матери и инфицирование плаценты**, приводящее к некротическим изменениям последней, что способствует проникновению вируса в плод.
- **Широкая диссеминация** вируса выражена на ранних сроках беременности.
- Для врожденной краснухи характерна **хроническая форма инфекции, сопровождающаяся длительной персистенцией** вируса.

- 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**.

- *Захворювання жінки краснухою у I триместрі вагітності при достовірному підтвердженні клінічними, епідеміологічними та лабораторними даними є абсолютним показанням для переривання вагітності.*

КЛАСИФІКАЦІЯ

А. Набута краснуха.

- Типова: легка, середньої важкості, важка.
- Атипова (без висипань).
- Інспантна (субклінічна).

Б. Вроджена краснуха.

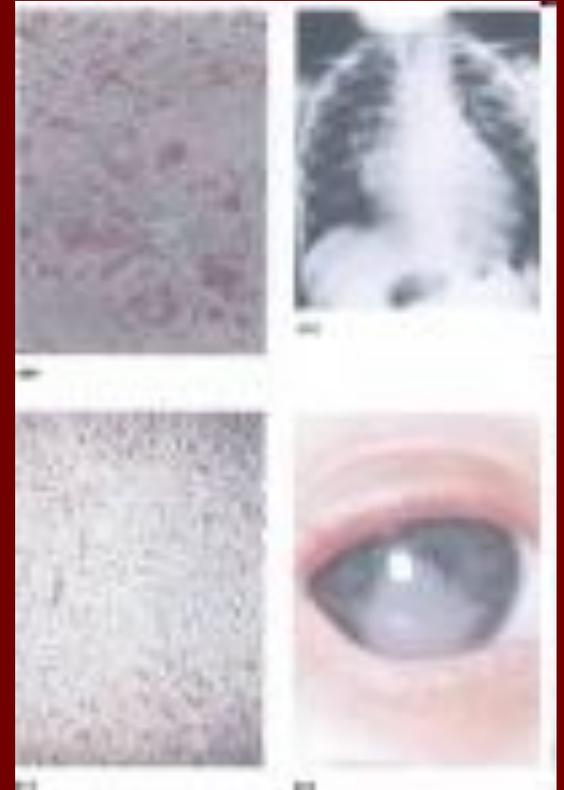
- З ураженням нервової системи.
- З вродженими вадами серця.
- З ураженням слуху.
- З ураженням очей.
- Змішані форми.

В. Резидуальні явища вродженої краснухи.

- *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

КЛІНІЧНІ ПРОЯВИ

- Розширений синдром краснухи – мікроцефалія, збільшене тім'ячко, ураження головного мозку, глаукома, розщеплення твердого піднебіння, інтерстиційна пневмонія, гепатит, ураження вестибулярного апарату, вади розвитку скелету, ураження трубчатих кісток, гепатоспленомегалія, вади розвитку сечостатевого органів.
- Серед неонатальних проявів краснухи найбільш характерна тромбоцитопенічна пурпура, яка зберігається від 2-х тижнів до 3-х місяців.



Врожденная краснуха

- Низкая масса при рождении (у 35%);
- пурпура — типичны петехии (следствие тромбоцитопении), иногда напоминающие «пирог с черникой»; анемия; менингоэнцефалит (спастические параличи и парезы, опистотонус и др.); микроцефалия;
- гепатит с желтухой, затяжная желтуха;
- спленомегалия;
- интерстициальная пневмония;
- некрозы миокарда;
- изменения костей — остеоиты,
- латеральная ротация голеней и стоп;
- иридоциклит, участки депигментации сетчатки.
- Интоксикации, лихорадки нет. Больной выделяет вирус до 1,5-2 лет.

- *Поздние осложнения: у 2/3 детей врожденная краснуха проявляется по окончании перинатального периода:*
 - задержка роста,
 - хроническая экзантема,
 - рецидивирующая пневмония,
 - IgG-, IgA-гипогаμμαглобулинемия,
 - 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.

ЛАБОРАТОРНА ДІАГНОСТИКА

- Золотий стандарт діагностики – визначення вірусу в культурі тканин
- ІФА – діагностичне значення мають IgG (материнські в порівнянні з дитячими), авідність IgG, чи IgM у сироватці крові та спинномозковій рідині
- ПЛР – визначення фрагменту вірусної РНК (сироватка крові та спинномозкова рідина)

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.**

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, спленоmegалия, желтуха, микроцефалия, менингоэнцефалит, изменения костей и отставание в умственном развитии)

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

- Лечение детей с врожденной краснухой должно осуществляться в стационаре. В зависимости от активности текущей инфекции лечение проводят препаратами рекомбинантного интерферона и интерфероногенами. Лечение пороков развития проводят в профильных стационарах, где осуществляются их коррекция и реабилитационные

Внутриутробные бактериальные инфекции

- Бактерии — стрептококки группы В, кишечная палочка, *Klebsiella* spp., *Citrobacter* spp., *Staphylococcus aureus*, *Proteus vulgaris* или *mirabilis*, *Pseudomonas* spp. (за исключением листерий, микобактерий) чаще всего инфицируют плод интранатально, вызывая у части детей тяжелые бактериальные инфекции

- Гнойно-воспалительным внутриутробные инфекции манифестируют, как правило, в первые трое суток жизни.
- Считается, что 30—40% всех бактериальных инфекций первых трех дней жизни вызваны стрептококком группы В.

- При бактериальных ante- и интранатальных ВУИ назначают антибиотики бактерицидного действия широкого спектра, вводя их разными путями — внутривенно, внутримышечно, при кишечной инфекции — внутрь.
- При *листериозе* наиболее эффективно сочетание ампициллина и гентамицина. Листерии могут быть чувствительны и к эритромицину, левомицетину. Цефалоспорины — неэффективны.
- При ***анаэробных инфекциях*** назначают ванкомицин, метронидазол (внутривенный его препарат метрогил — по 7,5 мг/кг каждые 8 ч).
- При ***интранатальных бактериальных инфекциях*** сразу же прибегают к комбинации антибиотиков пенициллинового ряда (обычно ампициллин) и аминогликозидов (обычно гентамицин) или цефалоспоринов II — цефуроксим (кэтацеф) или III поколения — цефотаксин (клафоран).
- Неспецифическая терапия при всех ВУИ индивидуальная и зависит от клинической картины.

Симптоматика, ассоциированная со стрептококковой В-инфекцией

Признаки	Раннее начало	Позднее начало*
Частота на 1000 живорожденных	3,0-4,2**	0,5-1,0
Частота осложнений у матери, %	92	19
Недоношенность беременности	50	10
Преждевременное отхождение вод	59	0
Перинатальная лихорадка	59	14
Время начала, дни	0-3	>7

Симптоматика, ассоциированная со стрептококковой В-инфекцией

Признаки	Раннее начало	Позднее начало
Респираторные нарушения	90-100	10-15
Апноэ	80-90	10-15
Шок	50-60	10-15
Лихорадка	30-40	80-90
Желтуха	15-20	15-20
Кома	50-60	20-25
Выбухание родничка	5-10	60-70
Менингит	30	80

Профилактические мероприятия, направленные на снижение младенческой смертности

- Своевременное выявление и рациональное лечение любых воспалительных заболеваний (хронических очагов инфекции) во время беременности.
- Особенно это относится к инфекционному процессу в мочеполовых путях.
- Valeriu David Румыния

Преко́нцептуальный скрининг

- **Комплексное обследование женщин с целью выявления инфицированности пренатальных инфекций, особенно группы TORCH, следует проводить до беременности.**
- Все женщины репродуктивного возраста, которые планируют беременность, должны быть тестированы на наличие антител к вирусу краснухи (А). Серонегативным женщинам рекомендуют вакцинацию со следующей контрацепцией на протяжении трех месяцев.
- Целесообразно также к наступлению беременности проводить прививку против гепатита В.
- **Одним из потенциальных методов эффективной профилактики внутриутробных инфекций является своевременное – еще до наступления беременности (!) – выявление у женщин урогенитальных заболеваний и их адекватное лечение**

Приказ Министерства здравоохранения Украины
от 27.02.2007 №906

Благодарю за внимание

<p><i>Ветряная оспа (Variocella);</i> ДНК-вирус из семейства герпес; гематогенный</p>	<p>Чем позже появились признаки врожденной ветрянки, тем тяжелее течение — кожные везикулярные высыпания, гепатит, пневмония, миокардит, интерстициальный нефрит, язвы кишечника. При появлении сыпи в первые 4 дня жизни болезнь протекает нетяжело. Очень тяжело протекает (летальность 30%) и при появлении сыпи у матери в течение 5 дней до и 2 дней после родов.</p> <p><i>Врожденные пороки, если мать болела ветрянкой в 8—20 нед. беременности:</i> 1/3 — мертворождений и неонатальных смертей; у 2/3 выживших — гипопластические пороки скелета и неврологические аномалии, 1/4 - глазные, мочеполовые и желудочно-кишечные аномалии.</p> <p><i>Поздние осложнения:</i> задержка развития, энцефалопатия, слепота, сахарный диабет, повышенная частота злокачественных опухолей, лейкозов в связи с тем, что вирус вызывает хромосомные aberrации</p>	<p>При появлении ветряночных элементов у матери за 5 дней до и в течение 2 дней после родов или у ребенка в возрасте 5—10 дней показано немедленное внутривенное введение иммуноглобулина (оптимально противоветряночного) в сочетании с назначением на 7—10 дней ацикловира — 30 мг/кг/сут. в 3 внутривенных вливания в течение 2 нед.; доза при назначении внутрь 90 мг/кг. Недошенным детям с экстремально низкой массой тела, а также всем новорожденным, матери которых не болели ветрянкой, при контакте с больным ветряной оспой показано введение специфического иммуноглобулина и назначение ацикловира</p>
---	--	--

<p>Эпидемический паротит (<i>Parotitis epidemica</i>); РНК-вирус; гематогенный</p>	<p>Повышенная частота недонашивания, приобретенных пневмоний, характерной клиники нет. Врожденные пороки: эндокардиальный фиброэластоз и другие пороки, но многие оспаривают наличие связи. Поздние осложнения: не ясны</p>	<p>Симптоматическое, поддерживающая терапия. Специфической терапии нет</p>
<p>Корь (<i>Morbilli</i>); РНК-вирус; гематогенный</p>	<p>Сыпи у 30% детей от матерей с корью в родах; затяжная желтуха, повышенная частота пневмоний, если не вводили IgG. Врожденные пороки: повышенная частота, но характерных нет. Поздние осложнения: возможны в связи с повышенной частотой хромосомных aberrаций. Обсуждается связь с болезнью Альцгеймера</p>	<p>Тоже</p>
<p>Инфекционная эритема (<i>Parvovirus</i>) В,9-ДНК-вирус; гематогенный</p>	<p>Максимальный риск смерти плода (около 10%) при заболевании матери в первой половине беременности. Врожденный отек плода с тяжелой анемией; анемия при низком ретикулоцитозе без отека. Клинически у новорожденных выявляют очень редко. Врожденные пороки: не характерны. Поздние осложнения: описаны единичные случаи хронической гипорегенераторной анемии, расширения желудочков мозга, тромбоцитопении, нарушения функции печени, кардиомиопатия</p>	<p>Тоже</p>
<p>Респираторные вирусные инфекции (<i>Respiratorius viralis infectio</i>); чаще аденовирусы, вирусы гриппа и парагриппа, РС-вирус; гематогенный</p>	<p>Врожденные или с первых дней жизни катаральные явления (ринит, фарингит, конъюнктивит, бронхит и др.); интоксикация; пневмония; реже отечный и геморрагические синдромы; лихорадка; низкая масса при рождении; могут быть, но редко, энцефалит, желтуха (следствие гепатита); интерстициальный нефрит; миокардит. Часто наслаиваются бактериальные инфекции. Врожденные пороки могут быть, но характерных нет. Поздние осложнения: энцефалопатия, гидроцефалия, отставание психомоторного развития, частые респираторные инфекции, хронический гломерулонефрит (после парагриппа)</p>	<p>Тоже</p>

<p><i>Энтеровирусные инфекции</i> (<i>Enteroviruses infection</i>); РНК-вирусы группы Коксаки и ЕСНО; гематогенный</p>	<p>Низкая масса при рождении; лихорадка, отит, назофарингит, менингит и/или энцефалит (ЕСНО), миокардит, сосудистый коллапс (Коксаки В2) реже желтуха (следствие гепатита), диарея, сыпь, геморрагический синдром, пневмопатия. Миокардит типичен для Коксаки В2-инфекции. <i>Врожденные пороки:</i> сердца (тетрада Фалло, болезнь Роже, атрезия аорты и трикуспидальных клапанов), эндокардиальный фиброэластоз, дисплазии почечной паренхимы и в дальнейшем хронический пиелонефрит после Коксаки В-инфекции. <i>Поздние осложнения:</i> энцефалопатия, эндокардиальный фиброэластоз, миокардиодистрофия, хронический пиелонефрит (после Коксаки В-инфекции)</p>	<p>Симптоматическое, поддерживающая терапия. Специфической терапии нет. Рекомендуют внутривенное введение иммуноглобулинов</p>
<p><i>Вирусный гепатит В</i> (<i>Hepatitis viralis В</i>); гематогенный, но может быть контаминационный</p>	<p>Недоношенность; низкая масса при рождении; острый, подострый и хронический гепатит обычно с 2–3 мес. жизни; анорексия, падение массы тела, диарея, лихорадка, желтуха, гепатоспленомегалия, увеличенный живот, темная моча, обесцвеченный стул. <i>Врожденные пороки:</i> атрезия желчных путей с гигантоклеточным гепатитом. <i>Поздние осложнения:</i> цирроз печени, отставание в психомоторном развитии, злокачественные опухоли печени</p>	<p>Специфической терапии нет, но если ребенок рождается от HBsAg-положительной матери, необходимо в первый(ые) часы жизни ввести специфические вакцину и иммуноглобулин (последний при HBsAg-положительной матери). Целесообразно назначение виферона 1 (аг-интерферон 150 000 ЕД в сочетании с витаминами Е — 2,5 мг и С — 15 мг) ректально 2 раза в день 5 дней; 2–3 курса с 5-дневными перерывами. Детям с массой тела до 1500 г виферон вводят ректально 3 раза в сутки. В дальнейшем до 6-месячного возраста виферон назначают по 2 дня в неделю (каждый день по 2 свечи)</p>
<p><i>Лимфоцитарный хориоменингит</i> (<i>Lymphocytic choriomeningitis</i>); РНК-вирус; гематогенный</p>	<p>Прогрессирующая гидроцефалия, но лишь у части детей; хориоретинальная дегенерация. <i>Врожденные пороки:</i> гидроцефалия, катаракта, миопатия. <i>Поздние осложнения:</i> энцефалопатия, гидроцефалия, отставание в психомоторном развитии, хориоретинальная дегенерация, катаракта, миопатия, косоглазие, нистагм</p>	<p>Симптоматическое, поддерживающая терапия. Специфической терапии нет</p>

Бактериальные инфекции		
<p><i>Листериоз (Lysteriosis)</i> — септический гранулематоз; грамположительная палочка; гематогенный, но может проникнуть и восходящим путем (30% взрослых носители листерий в кишечнике, откуда они могут попасть и во влагалище)</p>	<p>Может быть причиной недонашивания беременности, врожденного отека.</p> <p><i>Раннее начало</i> (1—4-й дни жизни): 2/3 недоношенные, асфиксия, приступы апноэ, лихорадка, пневмония, нарушения кровообращения, менингоэнцефалит, анемия, анорексия, рвота, диарея, острый гепатит, холангит, эндокардит, клиника сепсиса. Характерны: папулезно-розеолезная сыпь на спине, животе, ногах; беловато-желтоватые узелки диаметром 1—3 мм на задней стенке глотки, миндалинах, конъюнктивах. Нередко сочетание с петехиальной сыпью.</p> <p><i>Позднее начало</i> (7—21-й дни жизни): менингит, диарея, сепсис, увеличение шейных лимфатических узлов.</p> <p>Врожденные пороки: не характерны.</p> <p>Поздние осложнения: гидроцефалия, энцефалопатия</p>	<p>Ампициллин в сочетании с гентамицином внутривенно в максимальных дозах в течение 3 нед., возможны — пенициллин и «защищенные» пенициллины, эритромицин, левомицетин. Цефалоспорины неэффективны</p>
<p><i>Гонорея (Neisseria gonorrhoeae)</i>; гонококк — аэробный грамотрицательный кокк; при прохождении по инфицированным родовым путям, но возможен нозокомиальный путь</p>	<p><i>Бленнорея новорожденных:</i> обильные двусторонние гнойные выделения из глаз на 2—12-й дни жизни.</p> <p>Возможны поражения глотки, прямой кишки, анального отверстия, лихорадка, артриты, менингит, сепсис</p>	<p>Парентеральное назначение пенициллинов (бензилпенициллин, ампициллин), цефалоспоринов II-III поколения в обычных дозах на 7-10 дней</p>

<p><i>Туберкулез (Tuberculosis)</i>; микобактерия Коха; гематогенный, чаще при аспирации инфицированных околоплодных вод</p>	<p>При аспирационном инфицировании на 2–3-й неделе жизни и позднее — интоксикация, дисфункция или непроходимость кишечника, гепатоспленомегалия, лихорадка, анемия, гипотрофия, механическая желтуха, увеличение периферических и брюшных лимфатических узлов, асцит, поражение легких. При гематогенном — недоношенность, отставание плода в развитии, анемия, желтуха, гепато- и спленомегалия, менингит, пневмония, почечная недостаточность. <i>Врожденные пороки:</i> не характерны. <i>Поздние осложнения:</i> хронический мезаденит, очаги деструкции в легких</p>	<p>Сочетанное назначение противотуберкулезных средств фтизиатром</p>
<p><i>Сифилис (Syphilis)</i>; бледная трепонема; гематогенный, при инфицировании в родовых путях - приобретенный сифилис</p>	<p><i>Ранний врожденный сифилис</i> обычно проявляется на 2-4-й неделе жизни и даже позже. Типична <i>триада</i>: ринит, пузырчатка, гепато- и 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 инфилтративном фоне. Могут быть гепатоспленомегалия, периоститы и остеохондриты трубчатых костей, пневмония, гемолитическая анемия, трещины в углах рта, прямой кишке, лихорадка, хориоретинит. Нередко начинается с беспокойства, беспричинных вздрагиваний, крика, бледности кожи, плохой прибавки массы тела. Важно помнить, что при раннем врожденном сифилисе поражения ЦНС имеются у 60-85% детей, а потому необходимы люмбальные пункции, в том числе и для специфических диагностических исследований. <i>Врожденные пороки:</i> не характерны <i>Поздние осложнения. Грудной возраст:</i> диффузные зеркальные инфилтраты кожи подошв, ладоней, лица (инфилтраты Гошингера), папулезная сыпь, насморк, кондиломы вокруг ануса, гепатоспленомегалия, нефрозонефрит, остеохондрит, псевдопаралич Парро, рубцы вокруг рта (рубцы Фурнье), анемия. <i>Дошкольный возраст:</i> триада Гетчинсона (паренхиматозный кератит, глухота, дистрофия зубов), седловидный нос, саблевидные голени, нейросифилис.</p>	<p>Пенициллин в суточной дозе 100 000-150 000 ЕД/кг в 4 инъекции в течение 10 дней. Повторные курсы в зависимости от результатов обследования в 1-, 2-, 4-, 6-, 12-месячном возрасте. Нетрепонеменные серологические тесты угасают в 3 мес. и становятся отрицательными в 6 мес. При доказанном инфекционном процессе курс антибиотиков продлевают до 14–21-го дня</p>

Интранатальные бактериальные инфекции (синдром инфицированного амниона); стрептококки групп В, D, кишечная палочка и другие энтеробактерии; восходящий, контаминационный. Высев энтеробактерий у больного новорожденного чаще все же — следствие нозокомиального инфицирования

Рождение детей в асфиксии, длительный безводный промежуток, околоплодные воды с запахом, хориоамнионит и/или лихорадка у матери в родах.

Раннее начало: врожденная пневмония, лихорадка, кишечная непроходимость, гиповолемия, артериальная гипотония, лейкопения и другие признаки сепсиса.

Позднее начало: средний отит, артриты, остеомиелит, конъюнктивит, некротизирующий фасциит, менингит, энтероколит, лейкопения, клинические проявления декомпенсированного ДВС-синдрома; реже желтуха, пиелонефрит.

Врожденные пороки: не характерны.

Поздние осложнения: портальная гипертензия, гидроцефалия, энцефалопатия

Стартовые антибиотики: ампициллин с гентамицином, далее - в зависимости от результатов бактериологического обследования. Цефалоспорины как антибиотики первого выбора не оптимальны, ибо не активны против энтерококков и листерий

<p><i>Токсоплазмоз (Toxoplasmosis);</i> токсоплазма Гон-дии; гематоген-ный</p>	<p><i>Острый</i> — доминируют общие симптомы: субфебрилитет, реже лихорадка, лимфаденопатия, гепатоспленомегалия, макулопапулезные экзантемы, отеки, анемия, геморрагии из-за тромбоцитопении, желтуха, диарея, пневмония, миокардит, нефрит. <i>Подострый</i> — доминируют признаки активного энцефалита. <i>Хронический:</i> гидроцефалия или микроцефалия, кальцификаты в мозге, судороги, хориоретинит, страбизм, атрофия зрительных нервов. У 85-90% внутриутробно инфицированных клинические проявления развиваются по окончании неонатального периода. Соотношение 3 форм течения 1:10:100. <i>Врожденные пороки:</i> гидроцефалия, микроцефалия, колобома, микрофтальмия.</p>	<p>Специфическая терапия изложена в разделе «Лечение»</p>
	<p><i>Поздние осложнения:</i> энцефалопатия с олигофренией, гидроцефалия, внутричерепная гипертензия, подострый и хронический энцефалит, арахноидит, эписиндром и/или эпилепсия, глухота, поражения глаз вплоть до слепоты - микрофтальм, хориоретинит, увеит; эндокринных желез, лимфаденит, длительная лихорадка или субфебрилитет. У 85% детей с бессимптомным в периоде новорожденное™ течением развиваются заболевания глаз с поражением сетчатки</p>	
<p><i>Микоплазмоз (Mycoplasmosis);</i> микоплазмы; гематогенный, восходящий</p>	<p>Большинство детей недоношенные; синдром дыхательных расстройств, склерема, кефалогематома и другие геморрагии, желтуха с непрямым билирубином, менингоэнцефалит. Доношенные новорожденные дети: врожденная пневмония, бледность кожи с серым оттенком, геморрагический синдром, после «светлого промежутка» менингоэнцефалит. <i>Врожденные пороки</i> у 15% детей, но характерных нет, возможна обратная связь — врожденные пороки определяют риск микоплазменного инфицирования. <i>Поздние осложнения:</i> энцефалопатия, гидроцефалия</p>	<p>Эритромицин и другие макролиды 10-14 дней в сочетании с вифероном (дозы см. с. 97)</p>
<p><i>Хламидиоз (Chlamidiosis);</i> Хламидия трахоматис; восходящий, контаминационный в родах</p>	<p>Риск передачи инфекции младенцу при рождении от инфицированной матери, по современным данным, — 60-70%. Гнойный конъюнктивит (бленнорея) с выраженным отеком век на 5—14-й день жизни, ринит, фарингит, отит; у 11-26% в периоде новорожденное™ или позднее (5-19 нед.) развивается интерстициальная пневмония с постепенным началом, упорным приступообразным стаккато кашлем, обильными инфильтративными изменениями и признаками гиперинфляции легких на рентгенограмме грудной клетки, но без лихорадки, интоксикации; эозинофилия; течение — длительное. Возможна антенатальная пневмония, приводящая к мертворождению, ранней смерти. <i>Врожденные пороки:</i> не характерны. <i>Поздние осложнения:</i> частые и затяжные респираторные инфек-</p>	<p>Специфическая терапия изложена в разделе «Лечение»</p>

- Для недоношенных детей и детей, находящихся на лечении в палатах интенсивной терапии большую опасность представляют нозокомиальные инфекции. Так в США в палатах интенсивной терапии частота внутрибольничных инфекций составляет 5,9-30,4 %, в то время как в палатах для здоровых детей – менее 1 %.









