

Вірусні інфекції в перинатальному періоді

Епідеміологія.

- Загальна частота сепсису у новонароджених в різних країнах світу
 - від 1 до 3,5 на 1000 народжених живими серед доношених дітей
 - 1 на 250 народжених живими серед передчасно народжених немовлят .

- Летальність серед новонароджених з раннім сепсисом складає до 20-40 %,
- У 10-30 % з тих, які перенесли сепсис спостерігаються віддалені наслідки, особливо після менінгіту.
- З розвитком пізнього сепсису у глибоконедоношених новонароджених пов'язують достовірне збільшення частоти ускладнень, смертності і тривалості госпіталізації.
- Летальність при пізньому сепсисі складає до 20% і може бути вищою, коли інфекційний процес викликаний грам-негативними мікроорганізмами.

- В Україні протягом останніх років інфекції перинатального періоду, вроджені пневмонії, сепсис займають 3-4 місце в структурі захворюваності та смертності новонароджених, із тенденцією до зростання.
- Серед причин летальності питома вага інфекцій становить 23-25%, інфекцій перинатального періоду та сепсису в новонароджених у відділенні інтенсивної терапії – приблизно 40-60%.

Структура захворюваності новонароджених 2013 рік

- 15,3% займають уроджені аномалії, деформації та хромосомні порушення;
- 14,7% - внутрішньоматкова гіпоксія та асфіксія в пологах;
- 10,5% - синдром респіраторного розладу та інші респіраторні стани;
- 1,17% - внутрішньочерепні крововиливи, не обумовлені пологовою травмою;
- 0,15% - бактеріальний сепсис;
- 0,01% - внутрішньочерепні пологові травми

Структура захворюваності недоношених дітей 2013р

1.Розлади дихальної системи	27,5
2.Внутрішньоутробна гіпоксія, асфіксія в пологах	13,6
3. Неонатальна жовтяниця	15,1
4.Сповільнений ріст, недостатність живлення плода	12,2
5. Уроджені аномалії розвитку	4,7
6. Інфекції, специфічні для ПП	3,6
7.Внутрішньошлуночкові та субарахноїдальні крововиливи	2,7

Смертність недоношених новонароджених в акушерських стаціонарах 2013р

- Внутрішньошлуночкові та субарахноїдальні крововиливи 9,8
- Синдром дихальних розладів 7,9
- Інфекції, специфічні для перинатального періоду 4,9
- Уроджені аномалії розвитку 4,3
- Внутрішньоутробна гіпоксія, асфіксія в пологах 4,1
- Уроджені пневмонії 2,9
- Бактеріальний сепсис 1,4

Перинатальні центри

- У перинатальних центрах в структурі **захворюваності** новонароджених
- 15, 5% займають синдром респіраторного розладу та інші респіраторні стани;
- 14,9% - уроджені аномалії, деформації та хромосомні порушення;
- 13,1% - внутрішньоматкова гіпоксія й асфіксія в пологах;
- 3,3% - внутрішньочерепні крововиливи, не обумовлені пологовою травмою;
- **0,15% - бактеріальний сепсис,**
- 0,02% - внутрішньочерепні пологові травми

Смертність новонароджених в перинатальних центрах та інших акушерських стаціонарах 2012р.

- **Окремі стани, що виникли в перинатальному періоді - 1257 дітей (2,54), в т.ч.**

Розлади дихальної системи – 476 дітей (0,96)

Внутрішньошлуночкові та САК – 235 (0,48)

Інфекції, специфічні для ПП – 169 (0,34)

Гіпоксія і асфіксія в пологах – 160 (0,32)

Уроджені аномалії, деформації – 251 (0,51)

Шляхи передачі інфекції від матері до плоду

Під час вагітності:

- Трансплацентарний
- Через навколоплідні води

Під час пологів:

- Контакт з інфікованими виділеннями, кров'ю, калом

Після пологів:

- Годування грудним молоком
- Порушення правил догляду за дитиною
- Через руки медичного персоналу/матері або інструменти

- Інфікування вагітної в ранніх термінах вагітності може стати причиною загибелі плоду (викидень), розвитку ембріопатії, фетопатії або викликати затримку внутрішньоутробного розвитку.
- На пізніх термінах вагітності (після 5 місяців) інфекції можуть стати причиною передчасних пологів, захворювання та смерті плоду.

Механізмами поширення внутрішньолікарняних штамів

- Контактний: головний фактор передачі – руки медичного персоналу, медична апаратура, засоби догляду за новонародженим.
- Фекально-оральний: суміш для годування дитини, зонди, катетери.
- Повітряно-краплинний
- Трансфузійний

Фактори ризику неонатальних інфекцій з боку матері

Стан матері

- **Передчасні пологи**
- **Передчасний розрив навколоплідних оболонок**
- **Безводний період >18 годин**
- **Температура тіла під час пологів та/або в перші 3 дні після пологів >38°C**
- **Хоріоамніоніт, ендометрит**
- **Інфекції сечостатевої системи**
- **Затяжні пологи**
- **Патологічна бактеріальна колонізація піхви та промежини (стрептококами гр. В)**

Догляд за матір'ю.

- Інвазивні процедури
- Нераціональне лікування та профілактика інфекції у матері
- Недостатнє дотримання політики миття рук медичним персоналом

Фактори ризику неонатальних інфекцій з боку дитини

Стан дитини

- Недоношеність, мала маса при народженні, багатоплідна вагітність
- Перинатальна асфіксія, реанімація
- Гіпотермія

Фактори ризику неонатальних інфекцій з боку дитини

Догляд за дитиною

- Інвазивні процедури
- Відсутність контакту з матір'ю
- Штучне вигодовування
- Нераціональна антибіотикотерапія
- Інфузійна терапія та парентеральне харчування
- Тривала катетеризація судин
- Тривала госпіталізація
- Переповненість неонатального відділення
- Недотримання з боку медичного персоналу принципу мінімального контакту з дитиною
- Невиконання політики обробки рук особами, які доглядають за дитиною

- Наявність факторів ризику виникнення інфекційного захворювання у новонародженої дитини
- при розриві навколоплідних оболонок більше ніж за 18 годин до пологів збільшується ризик виникнення раннього неонатального сепсису в 7,3 рази,
- гестаційний вік до 28 тижнів збільшує ризик розвитку неонатального сепсису в 21,7 разів [A].

- Важливо знати, чи отримувала мати антибіотикотерапію в пологах, якщо так, то яку і коли.
- Необхідно оцінити ризик виникнення інфекції у новонародженого залежно від
 - його гестаційного віку,
 - наявності гіпотермії при народженні
 - проведенні первинної реанімації.
- Необхідно ретельно проаналізувати, який догляд отримала новонароджена дитина відразу після народження:
 - чи вона була на сумісному перебуванні з матрі'ю,
 - як її вигодовували,
 - застосовувались інвазивні втручання тощо

Клінічні симптоми неонатальної інфекції часто є неспецифічними. Наявність наведених симптомів вказує на те, що дитина потребує додаткового обстеження [A]

- Відмова від годування або погане засвоювання їжі
- Відсутність спонтанних рухів або рухи лише після стимуляції
- Температура тіла $\geq 38^{\circ}\text{C}$ або $< 35,5^{\circ}\text{C}$
- Частота дихання ≥ 60 за хвилину
- Апноє, Стогін на видиху, Втягування податливих місць грудної клітки
- Судоми
- Ціаноз
- блювота, пронос

Неонатальні інфекції можуть обмежуватися шкірою, пуповинним залишком (ранкою) або очами

Виявлення таких специфічних клінічних симптомів, як:

- шкіра: пустули або везикули на шкірі, набряк та почервоніння шкіри в будь-якій ділянці
- залишок пуповини: набряк, почервоніння, виділення гною або неприємний запах, шкіра навколо пупкової ранки почервоніла та ущільнена
- очі: почервоніння або набряк кон'юнктиви, виділення гною

потребує своєчасного лікування для профілактики сепсису

Підлягають повному скринінгу на предмет інфекції

- Новонароджені з загальними клінічними неспецифічними ознаками інфекції,
- Діти з ознаками локалізованої інфекції,
- Діти, що народилися від матерів з передчасним вилиттям вод, з тривалим безводним проміжком, з підвищеною температурою тіла в пологах, хоріоамніонітом,
- Недоношені діти
- Діти, що народилися в асфіксії

За відсутності клінічних ознак хоріоамніоніту у матері обстеження потрібно лише недоношеним менше 35 тижнів.

- Для ранньої діагностики інфекції у новонародженого необхідно провести наступні скринінгові тести:
 - підрахунок загальної кількості лейкоцитів
 - лейкоцитарний індекс
 - абсолютна кількість лейкоцитів.
- Абсолютна кількість нейтрофілів має вище діагностичне значення, ніж загальна кількість лейкоцитів.
- Скринінгові тести проводяться повторно, щоб простежити динаміку протікання інфекційного процесу.
- Існує залежність загальної кількості лейкоцитів та абсолютного числа нейтрофілів від гестаційного віку дитини (в годинах) та місця забору крові (венозна /

Визначення С-реактивного білку (кількісний показник)

- Один з найбільш специфічних «пізніх» маркерів бактеріальної інфекції. [А]
- Наприклад, при неонатальному сепсисі чутливість цього тесту складає 60-82 %, специфічність – 63-96%, позитивна прогностична цінність – 95-100%,
- від'ємна прогностична цінність – 75-87%.

Загальний аналіз сечі

- Якщо є підозра на інфекцію, крім того, при виявленні будь-яких вад розвитку сечовидільних шляхів, необхідно зробити загальний аналіз сечі [В]
- Може вказувати на наявність інфекції сечовидільних шляхів:
 - Лейкоцити ≥ 8 /мкл або > 5 в полі зору
 - Еритроцити (гематурія)
 - Наявність білку (протеїнурія)
 - Любі бактерії

Лабораторні дослідження ліквору

- У новонародженого менінгіт не можна виключити клінічно [A]
- Люмбальна пункція повинна розглядатися як частина рутинного обстеження на пізню (>48 год) інфекцію [A]

Мікробіологічне (бактеріоскопія та бактеріологія) дослідження матеріалу

- Виділення мікроорганізмів в культурі крові, ліквору, сечі - це «золотий стандарт» найбільш специфічний спосіб діагностики сепсису. [А]

Скринінг на приховану кров у калі

- Проводиться у разі підозри на НЕК.
- Скрита кров у калі виявляється у 20-50% випадків

Рентгенологічне обстеження

- Дозволяє виключити пневмонію та виявити НЕК

Нейросонографія УЗД внутрішніх органів

- Дозволяє діагностувати вентрикуліт, вентрикуломегалію, абсцес, кісти та іш.
- Дозволяє виявити вроджені аномалії, що сприяють розвитку інфекцій
- Використовується як додатковий діагностичний метод для виявлення учкладень та вроджених аномалій

ЛІКУВАННЯ

- Основний метод лікування бактеріальних інфекцій [А]
- Призначати антибактеріальну терапію необхідно відразу у разі підозри на наявність захворювання, не чекаючи отримання результатів додаткових клініко-лабораторних обстежень.

- Початкова антибактеріальна терапія, звичайно, є емпіричною – тобто, спрямованою на потенційних збудників інфекції у новонародженої дитини.
- Якщо є можливість виділити збудника і визначити його чутливість до антибіотиків, подальше лікування ґрунтуватиметься на результатах цих досліджень, особливо, якщо інфекція не піддається лікуванню емпіричним (-іми) антибіотиком (-ами).

- Якщо немає можливості виділити збудника і визначити його чутливість до антибіотиків, і стан дитини не поліпшується після початково призначеного антибіотика (-ів), йому емпірично призначається антибіотик другого ряду або їх комбінація.

Шляхи введення антибіотиків

- Для лікування системних та генералізованих інфекцій антибіотики призначаються внутрішньовенно (в/в).
- Якщо неможливо швидко забезпечити венозний доступ, як виняток, перша доза антибіотику може вводитися внутрішньом'язово (в/м).
- Антибіотики вводять поволі, не менше трьох хвилин (оптимально, інфузіоматом протягом 30 хв), особливо гентаміцин і цефотаксим.

Орієнтовна тривалість призначення антибіотикотерапії для лікування різних клінічних форм інфекцій

- Пневмонія 7-10 днів
- Сепсис 7-10 днів
- Менінгіт 14-21 (в залежності від виділеного збудника)
- Інфекція шкіри 5 днів (не завжди вимагає антибіотикотерапії)
- Кон'юнктивіт 5-7 днів (не завжди вимагає антибіотикотерапії)
- НЕК 10-14 днів

- Після завершення антибактеріальної терапії дитина не менше 24 годин має знаходитись під медичним наглядом.

Стан матері

- Передчасні пологи
- Передчасний розрив навколоплідних оболонок
- Безводний період >18 годин
- Температура тіла під час пологів та/або в перші 3 дні після пологів >38°C
- Хоріоамніоніт, ендометрит
- Інфекції сечостатевої системи
- Затяжні пологи
- Патологічна бактеріальна колонізація піхви та промежини (стрептококами гр. В)

Чинники ризику раннього сепсису

- Передчасні пологи в терміні менше 35 тижнів гестації
- Позитивні результати скринінгу на СГВ у терміні гестації 35-37 тижнів [А].
- СГВ бактеріурія у будь-якому терміні гестації
- Тривалість розриву плідних оболонок понад 18 годин чи більше перед пологами
- Хоріонамніоніт
- Температура матері в пологах вище 38°C
- СГВ захворювання у попередньої дитини
- Неадекватна антибіотикопрофілактика під час пологів (менше ніж 4 години до народження дитини) і введення цефалоспоринів
- Порушення серцевого ритму плода (тахікардія) (більше 1 години) [В]
- Забруднення навколоплідних вод меконієм [В]

Діагностично-лікувальний підхід до новонародженого без клінічних симптомів сепсису з терміном гестації ≥ 35 тиж за наявності кількох інфекційних чинників ризику в анамнезі матері



**** Люмбальна пункція проводиться у випадку позитивної культури крові**

Діагностично-лікувальний підхід до новонародженого без клінічних симптомів сепсису з терміном гестації < 35 тиж за наявності кількох інфекційних чинників ризику в анамнезі матері



**** Люмбальна пункція проводиться у випадку позитивної культури крові**

Ранній неонатальний сепсису

Чинники ризику (важливі)

(NICE clinical guidelines. August 2012)

**Лікування матері антибіотиками (в будь-який період під час пологів, або в 24-годинні періоди до і після народження)
(Це не відноситься до АПП в пологах)**

Підозрювана або підтверджена інфекція у іншої дитини в разі багатоплідної вагітності

Чинники ризику раннього сепсису

(інші)

(NICE clinical guidelines. August 2012)

1. Температура матері в пологах вище 38°C чи підтверджений (підозра) хоріоамніоніт [A]

2. Допологовий розрив плідних оболонок будь-якої тривалості

3. Підозра розриву чи підтверджений розрив плідних оболонок більше, ніж 18 годин у випадку передчасних пологів

4. Позитивні результати скринінгу матері на СГВ у терміні ґестації 35-37 тижнів [A] чи СГВ бактеріурія у будь-якому терміні ґестації [A]

5. Стрептококове захворювання у попередньої дитини

6. Передчасні пологи в терміні менше 37 тижнів ґестації

7. Неадекватна АПП або/і застосування цефалоспоринів в пологах

8. Оцінка за Апгар на 1-й хв < 6-ти балів. Забруднення навколоплідних вод меконієм

9. Пологи поза стаціонаром, в т.ч. у випадку, якщо жінка не отримувала пренатальної допомоги, або ця допомога була недостатньою.

- ▣ **Наявність хоча б одного важливого, або двох інших чинників ризику є показанням для призначення антибіотикопрофілактики в пологах**
- ▣ Як препарат першого вибору для антибіотикопрофілактики в пологах для матері слід використовувати **бензилпеніцилін**



Дослідження у новонародженого в разі підозри на РНС *(NICE clinical guidelines. August 2012)*

1. Бактеріальний посів крові (до призначення АБ)

2. Розгорнутий загальний аналіз крові

А. Підрахунок загальної кількості лейкоцитів:

- ❖ Кількість лейкоцитів у першу добу менше ніж $5 \times 10^9/\text{л}$ має гірше прогностичне значення, ніж понад $31 \times 10^9/\text{л}$ [А]

Б. Підрахунок АКН, загального числа нейтрофілів та незрілих форм

В. Підрахунок лейкоцитарного індексу (I:T):

- ❖ співвідношення незрілих форм нейтрофілів до загальної кількості нейтрофілів не більше 0,2

Г. Тромбоцитопенія

3. Визначення СРБ: не раніше 6-12 годин після

2012):

- **Люмбальна пункція:** доношеним новонародженим з наявністю менінгеальних симптомів та всім недоношених немовлятам з терміном гестації менше 32 тижні та вагою менше 1500 грамів при клінічних симптомах сепсису та/або позитивній культурі крові
- **Прокальцитонін:** понад 2 нг/мг – є достовірною прогностичною ознакою (100% специфічність і достовірність) сепсису і бактеріального менінгіту у новонароджених. Проте цей показник не має жодних переваг порівняно з СРБ і не рекомендується як єдиний маркер сепсису.
- **Посіви матеріалу** зі слизових оболонок, шкіри, шлункового вмісту не дозволяють диференціювати інфекцію від колонізації [В], тому рутинно не проводяться

Лікування РНС *Загальні принципи терапії*

(NICE clinical guidelines. August 2012)

- ▣ **Обов'язково** призначити **два** антибактеріальних препарати ВВ, що дозволяє забезпечити достатньо широкий спектр дії на Грам-позитивну і Грам-негативну флору, а також протистояти селекції антибіотико-резистентних штамів.
- ▣ АБ препарати мають бути **бактерицидними**: в терапії раннього сепсису, доцільно застосування напівсинтетичних пеніцилінів, в поєднанні з аміноглікозидами.
- ▣ **Імуноглобуліни** призначаються як додаткова терапія при важких формах сепсису і/або у новонароджених з ДММТ, проте не впливають на рівень захворюваності та летальності

Загальні принципи антибіотикотерапії

PHS

(NICE clinical guidelines. August 2012)

- Не використовувати антибіотики резерву на етапі пологового стаціонару, за винятком особливих випадків: у разі гострого гнійно-септичного захворювання у матері в пологах, підозри на внутрішньолікарняну інфекцію (CoNS, MRSA), прогресивного погіршення стану новонародженого та ізолюваної чутливості бактеріальної флори до цих антибіотиків.
- Важливо враховувати місцеві епідеміологічні/мікробіологічні дані.
- Зміна антибактеріальної терапії (чи призначення 3-го препарату) має бути обґрунтованою і відбуватися не раніше 72 годин від моменту призначення лікування.

Клінічні сценарії:

І. Якщо вік дитини ≤ 72 годин і в анамнезі матері є інфекційні чинники ризику (один важливий чи щонайменше два інших)

Мати ОТРИМАЛА адекватну антибіотикопрофілактику в пологах (щонайменше 2 дози АБ та остання доза отримана за 4 години до народження дитини).

Стан дитини задовільний: слідкувати за станом дитини протягом 72-х годин

Клінічний огляд дитини (моніторинг ЧД, ЧСС, температури) – проводиться двічі на добу

При відсутності клінічних ознак сепсису – дитина може бути виписана із стаціонару **через 72 години**

Клінічні сценарії:

2. Якщо вік дитини ≤ 72 годин і в анамнезі матері є інфекційні чинники ризику (один важливий чи щонайменше два інших)

Мати НЕ отримала адекватну антибіотикопрофілактику в пологах

Стан дитини задовільний: слідкувати за станом дитини протягом 72-х годин.

Клінічний огляд дитини – проводиться двічі на добу. Обстеження: (бактеріальне дослідження крові, ЗАК та СРБ) та емпірично - **антибіотики (напівсинтетичний пеніцилін+ аміноглікозид) щонайменше на 72 години**, а також лікувати інші розлади

Стан дитини порушений: присутні клінічні ознаки інфекції

- Дитина переводиться до ВІТН.
- Дитині слід призначити обстеження: бактеріальне дослідження крові, ЗАК та СРБ – не раніше 6-12 годин після народження), глюкозу крові
- Призначити емпіричну АБ (напівсинтетичний пенцилін+аміноглікозид), яка продовжується до тих пір, поки не буде ідентифіковано збудник захворювання і не визначено його чутливість до антибіотиків і/або не маніфестують клінічні симптоми інфекційного процесу (щонайменше на 72 години), а також лікувати інші розлади (наприклад, дихальні або розлади травлення, тощо).
- Погодинний моніторинг ЧД, ЧСС, SaO₂, температури, тощо.
- **Лікувати щонайменше 10 днів.**

- Фактори перинатального септичного ризику
- Передчасні пологи
- Хоріонамніоніт
- Кардіо-респіраторна депресія при народженні
- Інфекція у матері під час пологів
- Маса тіла більше 4000 г

- Фактори перинатального септичного ризику
- Материнські інфекції
- Патологічні пологи
- Передчасні пологи
- Безводний період понад 24 годин
- Перебіг пологів не має значення

- Інфекція плода в 32-34 тижні гестації призводить до
- Формування вроджених вад розвитку
- Передчасного народження
- Кардіо-респіраторної депресії при народженні
- Народження з клінічними ознаками інфекції

- До ранніх клініко-лабораторних проявів сепсису у недоношених дітей відноситься
 - Гіперглікемія
 - Респіраторні розлади
 - Геморагічний синдром
 - Незасвоєння ентерального харчування
 - Гіпотермія
 - Гіпокальціємія

- У дитини з ГВ 32 тижні на 3 добу життя розвинулась жовтяниця, пастозність м'яких тканин, зригування, незасвоєння ентерального харчування, збільшення печінки (фон для ізосенсибілізації відсутній) Це може бути зумовлено
 - Гемолітичною хворобою новонароджених
 - Синдромом дихальних розладів
 - Вродженою вадою серця
 - Внутрішньоутробною інфекцією

- До методів специфічної діагностики перинатальних інфекцій НЕ відноситься
 - Імуноферментний аналіз
 - Ланцюгова полімеразна реакція
 - Бактеріологічне обстеження
 - Культура вірусу
 - Реакція імунофлюоресценції
 - Клінічний аналіз крові

- У доношеного новонародженого віком 10 днів погіршився стан, підвищення температури тіла до 38 С, геморагічні висипи, флебіт, гнійний омфаліт, анемія
Найбільш вірогідний діагноз
- Сепсис
- Менінгіт
- Кір
- Гнійний омфаліт

- Хлопчик масою 2400 г віком 34-35 тиж. гестації народився через 22 год після передчасного відходження навколоплідних вод, з оцінкою по шкалі Апгар 3 і 5 балів. З моменту народження відмічались дихальні розлади і ціаноз, розпочата ШВЛ із 80% киснем. Температура тіла 37,7°C, ЧСС 195 за хв., середній артеріальний тиск 22 мм рт. ст. Лейкоцити $1,5 \times 10^9$ /л, тромбоцити 59×10^9 /л. Найбільш доцільне лікування
 - Сурфактант
 - Два антибіотики в/в
 - Імуноглобулін в/в
 - Ацикловір в/в
 - Високочастотна ШВЛ

- У доношеного новонародженого в віці 3 тижні з'явилися лихоманка, судоми, відмова від годування. Через 12 годин став блідим, сонливим, із зниженим м'язовим тонусом, з температурою 40 град С, тахікардією, тахіпноє. Велике тім'ячко виповнене, дихання чисте, живіт не вздутий, м'який. Тургор шкіри нормальний, час заповнення капілярів до 3 сек. Лейкоцити $2,8 \times 10^9$ /л, паличок 12%, сегментів 13%. Вкажіть ОДНЕ найбільш важливе обстеження
 - Бактеріологічне обстеження крові
 - Бактеріологічне обстеження сечі
 - Загальний аналіз сечі
 - Рентгенографія органів грудної клітини
 - Нейросонографія
 - Бактеріологічне, цитологічне та біохімічне дослідження спинномозкової рідини