

Ижевская государственная медицинская академия
Кафедра педиатрии и неонатологии

Врожденные инфекции у детей

А.М. Ожегов



Ижевск – 2013

ВУИ

- **Заболеваемость в УР: 1990 – 40, 1999 – 168, 2009 – 175 на 1000 новорожденных**
- **10% перинатальных потерь в РФ**
- **2 место в структуре летальности детей первой недели жизни в УР**
- **Летальность составляет от 5 до 30%**
- **Каждый 2-3-й грудной ребенок в УР погибает от ВУИ**

Терминология

Внутриутробное инфицирование (контаминация) предполагает наличие у ребенка инфекционного агента при отсутствии клинических проявлений болезни

Внутриутробная инфекция сопровождается клиникой инфекционной болезни у плода и новорожденного

Этиология

- вирусы
- бактерии
- микоплазмы
- простейшие
- грибы

Этиология

Специфическая инфекция TORCH-синдром

T – *toxoplasmosis*

O – *other*

R – *rubella*

C – *cytomegalovirus*

H – *herpes simplex virus*

Этиология

Специфическая инфекция

- туберкулез, сифилис, листериоз, гонорея
- микоплазмоз, хламидиоз
- ветряная оспа, ВГ, парвовирусная, энтеровирусная, ВИЧ-инфекция
- кандидоз

Этиология

Неспецифическая инфекция:

- респираторные вирусы, вирус гриппа
- стрептококк, стафилококк
- кишечная палочка, протей, синегнойная палочка
- анаэробная бактериальная флора

Эпидемиология

- **Источник инфекции – мать**
- Инфицирование плода и новорожденного (вертикальный механизм передачи инфекции):
антенатально или
интранатально (во время родов)

Пути инфицирования

- **Трансплацентарно-гематогенный**
- **Восходящий** (из влагалища или шейки матки)
- **Нисходящий** (из брюшной полости через маточные трубы) через околоплодные воды и оболочки

Частота инфицирования

- **> 10%** внутриутробно инфицируются различными вирусами и микроорганизмами
- Вирусные (ЦМВ, герпетическая, энтеровирусная инфекции)
- Бактериальные (стрептококк группы В, хламидиоз, листериоз)
- Микоплазмоз, кандидоз, токсоплазмоз

Частота ВУИ у новорожденных

Возбудитель	Частота
Хламидия трахоматис	20 случаев на 1000 родов
Стрептококк В	1 на 600 родов
ЦМВИ	1 на 1000 (2-25/1000)
Токсоплазмоз	1 на 1-10 тыс.
Сифилис	1 на 1-20 тыс.
Листерия	1 на 8 тыс.
ВГС	1 на 10 тыс.
Герпес	1 на 30 тыс. (1-7,5/5000)
ВИЧ-инфекция	1 на 5-100 тыс.
ВГВ	1 на 60 тыс. родов

Патогенез

Инфекционный процесс у беременной может быть:

- Острым или хроническим
- Течение малосимптомное или бессимптомное
- Клиника инфекции неспецифична

Для плода опасна **первичная инфекция** у матери

Патогенез

0-75 день гестации

- Интенсивное размножение возбудителей инфекции в тканях эмбриона
- Вирусная ДНК (или РНК) включается в состав клеточного генома 
гибель зародыша или возникновение истинных пороков развития 
выкидыш

Бластопатии (0-75):

- гибель зародыша, выкидыш
- системная патология
- истинные пороки

Патогенез

> 75 дня гестации

- ложные пороки
- манифестная воспалительная реакция

Ранняя фетопатия (76-180)

Ложные пороки:

- цирроз печени
- атрезия ЖВП
- фиброэластоз сердца
- гидроцефалия
- ненаследственные формы поликистоза почек

Поздняя фетопатия (>180):

- гепатит
- кардит
- менингоэнцефалит
- хориоретинит
- сепсис

Патогенез

> 75 дня гестации

- нарушение функциональных механизмов дифференцировки клеток и тканей организма 
незрелость, снижение реактивности, отставание в физическом и умственном развитии
- м.б. поздний выкидыш, мертворождение, тяжелое заболевание, смерть в неонатальном периоде

Классификация ВУИ

Период возник- новения	Этиология	Форма
Аntenatal- ный	■ Вирусные ■ Бактериальные ■ Протозойные	■ Локализо- ванная
Интрана- тальный	■ Микоплазменная ■ Грибковая ■ Смешанная ■ Неуточненная	■ Генерализо- ванная (ме- нингит, пневмония, гепатит и т.д.)

Классификация ВУИ

Фаза	Течение
■ Активная ■ Неактивная ■ Резидуальная	■ Острое ■ Хроническое ■ Латентное

Классификация ВУИ

Осложнения	Исходы
Осложнения, связанные с поражением органов и систем (ЛСН, почечная, печеночная, надпочечнико-вая, гипофунк-ция ЩЖ и др.)	Выздоровление Поражение ЦНС (гидроцефалия, ДЦП, эпилепсия, ММД и др.) Глухота, дефекты зрения Отставание в физическом и умственном развитии Частые ОРЗ Хронические соматические заб-я Медленные инфекции Цитопении Летальный исход

Пример клинического диагноза

Врожденная ЦМВИ, генерализованная форма: энцефалит, интерстициальная пневмония, ДН II ст., гепатит умеренной активности, хориоретинит, тромбоцитопеническая пурпура; активная фаза, острое течение.

Катаральный омфалит.

Недоношенность 34 нед.

Анамнез

Отягощенный акушерский анамнез

- бесплодие
- невынашивание
- самопроизвольные выкидыши
- мертворождения
- замершая беременность

Анамнез

Патологическое течение беременности и родов

- острые инфекции, длительный субфебрилитет
- обострение урогенитальной инфекции
- экзантема, желтуха, ЛАП, гепатомегалия
- угроза прерывания
- гестоз
- хроническая ФПН

Анамнез

Патологическое течение беременности и родов

- маловодие и многоводие
- ЗВУР или ВПР
- иммуносупрессивные средства и препараты крови
- преждевременные роды

Предрасполагающие факторы для интранатального инфицирования

- преждевременное излитие вод (> 24 часов безводного периода)
- затяжные роды
- истмико-цервикальная недостаточность
- криминальное вмешательство
- частые влагалищные исследования в родах

Факторы риска

- у большинства новорожденных регистрируется до 3-4-х факторов
- «Большинство патологических состояний во время беременности – это клиника ВУИ, чаще вирусного генеза. Бактериальная инфекция клинически проявляется на фоне вирусной, роль которой маскируется, хотя ее отрицательные последствия для плода и новорожденного более значимы» (проф. В.Н. Серов)

Клиника

Неспецифична и многолика

Симптомы в раннем неонатальном периоде:

- ЗВУР, недоношенность
- Гепатоспленомегалия
- Желтуха с признаками гемолиза и холестаза
- Кожная сыпь
- Интоксикация
- Нарушение функции ССС и ЦНС, включая ВЧК

Клиника

Сыпь:

- везикулезная (герпес, ветряная оспа)
- буллезная (ветряная оспа, стрепто- или стафилококковая инфекция)
- пятнисто-папулезная (краснуха, сифилис)
- пустулезная (стафилококковая инфекция)
- геморрагическая (ЦМВИ, листериоз)
- эритематозная (стафилококковая инфекция)

TORCH-синдром

Симптомы врожденной вирусной инфекции:

- ЗВУР, ВПР и стигмы дизэмбриогенеза
- Гепатоспленомегалия
- Гемолитическая анемия или желтуха
- Гепатит, стойкая прямая гипербилирубинемия
- Петехии, экхимозы
- Неиммунная водянка

TORCH-синдром

- Микро- или гидроцефалия, кальцификаты
- Интерстициальная пневмония
- Миокардит
- Хориоретинит, кератоконъюнктивит, катаракта, глаукома
- Цитопения, лимфоцитоз



Клиника

- Чаще у недоношенных детей
- Присоединение вторичных бактериальных осложнений

Группа риска по ВУИ

- Отягощенный анамнез
- При наличии 2-х или более признаков ребенок должен быть отнесен в группу высокого риска

Клиника

Активная фаза

- Интоксикация
- Тяжелое состояние
- Полисистемность поражения
- Воспалительная реакция крови
- Повышение острофазных белков (СРБ, α_1 , и α_2 -глобулинов, сывороточных и специфических Ig M)

Клиника

Неактивная фаза

- Отражает стихание инфекционного процесса

Резидуальная фаза

- Остаточные клинические признаки при отсутствии лабораторных симптомов активности инфекционного процесса

Диагноз

- В первые 2-3 недели жизни
- Отягощенный акушерский анамнез
- Клинический симптомокомплекс (*TORCH*-синдром)
- Специфические маркеры инфекции

Пренатальная диагностика

- Амниоцентез и кордоцентез (ПЦР, ИФА)
- УЗИ плаценты (неоднородная эхогенность, утолщение, инфаркты, кисты, расширение субхориальных пространств), макроскопическое и гистологическое исследование
- УЗИ плода (водянка, гидроторакс, пиелозктазии, гепатоспленомегалия, гиперэхогенность кишечника)

Лабораторная диагностика

1. *Обнаружение возбудителя (Аг) инфекции* (кровь, моча, слюна, смывы трахеи, ротоглотки и др.) – **вирусологический, бактериологический, ПЦР, ПИФ**

Новорожденные группы риска: бак. исследование желудочных аспиратов, мазков из уха, носоглотки, пупка, посевы мочи, кала, крови, ликвора, мокроты

2. *Оценка специфического иммунного ответа (ИФА)*

Лабораторная диагностика

3. *Оценка остроты* (активности) инфекционного процесса (ПАК, острофазные белки, *IL*, *Ig M*)
4. *Оценка степени тяжести* поражения органов и систем

Условия

- Кровь до введения препаратов крови
- Специфические *Ig* методом парных сывороток с интервалом в 2-3 недели
- Сопоставление титра Ат у ребенка и матери

Диагностика

- ПЦР крови + (вирусемия) – острый период инфекции
- специфические *Ig M* (+) в первые 3 недели – врожденная острая инфекция
- низкоавидные специфические *IgG* – острая инфекция
- 4-х кратный прирост титра специфических *Ig G* в «парных сыворотках» - острый период инфекции

Трактовка результатов ИФА

- $Ig\ M + Ig\ G -$ (ранняя стадия инфекционного процесса)
- $Ig\ M + Ig\ G +$ (острая инфекция, реже – обострение хронической)
- $Ig\ M - Ig\ G +$ (резидуальная фаза или иммунитет после перенесенной инфекции, «дарованный иммунитет»)

НСГ-маркеры ВУИ

- Признаки задержки развития мозга
- Гидроцефалия и микроцефалия
- ВЖК и субэпиндемальные
- Вентрикулит, хориоидит
- Кальцификаты и кисты
- Диффузная гиперэхогенность, т.н. «белый мозг»
- Феномен «ПВЛ» с последующим образованием псевдокист и кист

Мальчик Т.

- **От 5-й беременности.** У матери в анамнезе: один самопроизвольный выкидыш, хронический пиелонефрит с обострением в 34 недели, ОРВИ в 17 и 36 нед. беременности, токсикоз II половины беременности, хроническая внутриутробная гипоксия плода. Роды 2-е, в сроке 39 нед. гестации, оценка по шкале Апгар 4-7 баллов, вес 2430 г, рост 50 см.
- **С рождения** у ребенка определялись симптомы врожденной двусторонней пневмонии, гепатита, ЗВУР. В возрасте шести дней он переведен в отделение патологии новорожденных и недоношенных детей РДКБ.

Мальчик Т.

- При поступлении **состояние средней степени** тяжести, ребенок пониженного питания, желтушной окраски. Отмечались признаки ДН I ст., перкуторный звук над легкими коробочный, дыхание жесткое, выслушиваются крепитирующие хрипы с обеих сторон, границы относительной сердечной тупости расширены влево, сердечные тоны приглушены, систолический шум вдоль левого края грудины, признаки НК I ст., гепатомегалия, сниженная двигательная активность, мышечная гипотония, стигмы дизэмбриогенеза.

Мальчик Т.

- **ПАК:** тромбоцитопения, эозинофилия, моноцитоз
- **Биохимия:** синдром цитолиза
- **Р-гр.:** признаки двусторонней интерстициальной пневмонии
- **УЗИ:** гепатомегалия, диффузные изменения печени
- **НСГ:** гиперэхогенные тени в области талямуса
- **ЭхоКГ:** ДМЖП
- **ПЦР** крови: ДНК *CMV* и *Mycoplasma hominis*
- **ИФА:** специфические *Ig G* к *Cytomegalovirus*

Мальчик Т.

- **Клинический диагноз:** Внутриутробная генерализованная смешанная (цитомегаловирусная и микоплазменная) инфекция, острое течение: двусторонняя интерстициальная пневмония, ДН I степени; гепатит, I степени активности; перинатальное поражение ЦНС II степени тяжести, миотонический синдром.
- Врожденный порок сердца: ДМЖП, НК I степени. Сигмы дизэмбриогенеза.

Лечение ВУИ

Терапия	Лекарственные средства
Антибактериаль-ная	По подозрению и с учетом бактериальной флоры
Противовирусная Противогрибковая ИФН	Ацикловир Дифлюкан Виферон-1, реаферон, кипферон
Индукторы ИФН	Ридостин, циклоферон

ВВИГ

- *стандартные* (октагам, иммуновенин, интраглобин F, пентаглобин и др.)
- *обогащенные* (противогерпетический)
- *гипериммунные* (цитотект, неоцитотект, гепатект)

Комбинированная терапия

ВВИГ + ИФН

Заместительная
посиндромная
терапия

ЭМ

Профилактика

1. Здоровый образ жизни
2. Планирование беременности
3. Вакцинация (краснуха, ВГВ)
4. Обследование беременных на ВУИ и лечение (сифилис)
5. Прерывание беременности по медицинским показаниям

ЦМВИ

- ДНК-вирус (эпителиальные клетки)
- Частота инфицирования – 60-80%
- Частота инфекции – 0,5-2,5%
- Пути передачи: гематогенный, восходящий, нисходящий, нозокомиальный, при кормлении грудью
- Бессимптомно – 90%, клиника – 10%

ЦМВИ

- Гепатоспленомегалия, желтуха, ТП, микроцефалия, поражение ЦНС, тугоухость, гипотрофия, недоношенность, ВПР, гепатит, кальцификаты, пневмония, энтероколит, кардит, нефрит, хориоретинит
- Анемия, тромбопения, моноцитоз, лимфоцитоз, моноклеары
- ПЦР, ИФА, цитология

ЦМВИ

- Цитотект 2 мл/кг/с через день № 3-5
- Виферон-1 по 1 свече 2 раза 5 дней, всего 2-3 курса
- Комбинированная терапия
- Посиндромная терапия

Девочка А.Я. (д.р. 26.11.11 г.)

- **От V беременности** (гестоз 9-10 нед., ЖДА II ст., варикозная болезнь, хламидиоз в анамнезе), IV родов в 37 нед. IV беременность – замершая. Вес 2913 г, рост 50 см, окружность головы 34 см, груди 32 см. Апгар 8-9 б. Желтуха с 4-х суток, моча ярко-желтого цвета. Диагноз: ГБН по *Rh*-фактору (мать *Rh*-, ребенок *Rh*+). ВУГ I ст.
- **После выписки** из роддома желтуха сохранялась. На грудном вскармливании до 1 мес. С 28 по 31.01 . находилась в ЦРБ с диагнозом: Гепатит неясной этиологии. 1.02 поступает в РДКБ с жалобами на желтушность кожи и склер.

Девочка А.Я. (д.р. 26.11.11 г.)

- **Объективно:** состояние средней степени тяжести. Вес 4404 г., рост 56,5 см, окружность головы 37,5 см, груди 34 см.
Кожа бледная с лимонным оттенком, иктеричность склер. Дыхание пуэрильное. Тоны ритмичные. Печень + 4 см, селезенка + 2 см, эластической консистенции. Стул окрашен, моча ярко-желтого цвета.

Девочка А.Я. (д.р. 26.11.11 г.)

- **Анализ крови:** эр. $3,05 \times 10^{12}/\text{л}$, Hb 95 г/л, л. $16,4 \times 10^9/\text{л}$, э. 8, п. 1, сегм. 8, лимф. 75, мон. 8, тромб. $550 \times 10^9/\text{л}$. АП эр. ++. Ре 36%. ОСЭ *min* 0,52%, *max* 0,32% NaCl
- **Моча:** уробилиноген (-), желчные пигменты (+).
- Общий билирубин 122, прямой 112, непрямой 10 мкмоль/л. АСТ 203, АЛТ 107,1 ЕД/л, холестерин, 3,92 ммоль/л, β -ЛП 3,4 г/л
- **ПЦР крови:** ДНК ЦМВ (+),
- **ИФА:** IgM 40,4 ед, Ig G 65,5 ед.

Девочка А.Я. (д.р. 26.11.11 г.)

- **Диагноз:** Врожденная ЦМВИ: гепатит холестатический умеренной степени, анемия I ст. Последствия перинатального гипоксически-токсического поражения ЦНС, церебрастенический синдром.
- **Лечение:** цимевен, неоцитотект, урсофальк, гептрал, рибоксин, вит. Е, витамин Д₃

ЦМВИ

Последствия:

- Сенсорная глухота
- Патология органа зрения
- Задержка умственного развития
- ДЦП, гидроцефалия
- Эписиндром
- 15-20% - летальный исход

Мальчик Г., (д.р. 4.06.11 г.)

- **От I беременности** (ОРВИ в 12-13 нед., угроза прерывания в 19-20, 28-30 нед., ИМП, *Herpes labialis* в 01.11), I родов в 37-38 нед., воды светлые с запахом. Вес 2800 г, рост 51 см. Апгар 7-8 б. С 1-х суток – тремор ручек и подбородка, на 2-е сутки клонические судороги, одышка, печень + 3,5 см, взят на ИВЛ. В анализе крови нейтрофильный лейкоцитоз. Синдром цитолиза. Ликвор: повышен уровень белка.
- **Диагноз:** ВУИ, генерализованная: пневмония, менингит, гепатит, кардит. ЗВУР. 10.06.11 переведен в РДКБ в тяжелом состоянии.

Мальчик Г., (д.р. 4.06.11 г.)

- **Объективно:** Кома III. Атония. Поза «лягушки». Общая пастозность. Бледность. Дыхание пуэрильное, влажные хрипы с обеих сторон. Тоны глухие, ЧСС 156 в мин. АД 45/35 мм рт. ст. Живот увеличен, перистальтика кишечника вялая. Печень + 6 см. Диуреза нет.
- **Состояние прогрессивно ухудшалось** за счет полиорганной недостаточности: ДН, СН, ОПН, ДВС-синдром. Из ЭТТ слизисто-гнойное отделяемое. Анасарка. Динамическая кишечная непроходимость. Анурия. Макрогематурия. 16.06. констатирована смерть.

Мальчик Г., (д.р. 4.06.11 г.)

- **ПАК:** лейкоцитоз со сдвигом формулы влево до миелоцитов, СОЭ 27 мм/час. В последующем — сдвиг до миелобластов, нормохромно-нормоцитарная анемия II ст., тромбоцитопения ($86 \times 10^9/\text{л}$).
- **Моча:** протеинурия, эритроцитурия.
- **Биохимия:** синдром цитолиза (АЛТ 513, АСТ 459 МЕ/л), повышены креатинин, остаточный азот, мочевины. ПКТ < 0,5.
- **ГКГ:** выраженная гипокоагуляция, Ф 0,65 г/л.
- **ПЦР крови:** *M. hominis* (+)
- **ИФА:** IgG к ВПГ, IgG к *Ch. tr.*
- Из ротоглотки обильный рост *S. epidermidis*.

Мальчик Г., (д.р. 4.06.11 г.)

Лечение:

- ИВЛ
- меронем, ацикловир
- заместительная терапия (ЭМ, альбумин)
- гемостатическая терапия (СЗП, контрикал, викасол, дицинон)
- диуретики (лазикс, маннитол, диакарб)
- дексаметазон, дофамин, противосудорожные и кардиотрофические препараты

Мальчик Г., (д.р. 4.06.11 г.)

- **Клинический диагноз:** ВУИ, генерализованная, смешанной этиологии (*M. hominis*, *S. epid.*): двусторонняя пневмония, гепатит, энтероколит, менингоэнцефалит?
- Осложнения: ДН III ст., Кома III, отек головного мозга, НК II Б, ДВС III ст. Нефротический синдром. ОПН. Полисерозит. Динамическая кишечная непроходимость. Анемия III ст.
- Сопутствующий диагноз: Пренатальная гипотрофия I-II ст.
- **Патологоанатомический диагноз:** тот же.

Токсоплазмоз

- *Toxoplasma gondii*
- Частота в популяции – 6-90%
- Частота неонатального инфицирования – 50%, инфекции – 0,01-0,1%
- Заражение трансплацентарным путем от первично инфицированной матери:
в 6-8 нед. – 17%, после 24 нед. – 80% (в среднем 50% плодов)
- В 6-8 нед. – аномалии развития глаз,
9-18 нед. – поражение печени и мозга

Токсоплазмоз

- **Хроническое течение** (гидроцефалия, кальцификаты, хориоретинит) – спастические парезы, параличи, эпизиндром, м.б. микрофтальмия и др.
- **Подострое течение** (менингоэнцефалит, гидроцефалия, хориоретинит, атрофия ЗН, увеит, кальцификаты)

Ликвор: ксантохромия, белково-клеточная диссоциация, лимфоцитоз

Глазное дно: пигментация

Токсоплазмоз

- **Острое течение** (гипотрофия, гепатоспленомегалия, желтуха, миокардит, пневмония, сыпь, отеки, реже — энцефалит и хориоретинит)
- ПЦР, ИФА, паразитологическое исследование (микроскопия мазков отпечатков ликвора, крови, биоптатов ЛУ)

Токсоплазмоз

Этиотропное лечение:

- пириметамин (хлоридин, тиндурин)
1 мг/кг/с 5 дней + СА 0,1 г/кг/с 7
дней, 3 цикла
- ко-тримаксозол 5-7 дней
- макролиды (спирамицин 150-300 тыс.
ЕД/кг/с, рокситромицин 5-8 мг/кг/с,
азитромицин 5 мг/кг/с) – 7-10 дней

Токсоплазмоз

Отдаленные последствия:

- гидроцефалия
- олигофрения
- эпилепсия
- потеря слуха, зрения

Токсоплазмоз

Профилактика

- Острый токсоплазмоз у матери – лечение макролидами после 10-й нед. до конца беременности с перерывами в 2 нед.
- Прерывание беременности – индивидуально
- Соблюдение санитарно-гигиенических норм употребления овощей, фруктов, воды, мяса; чистота рук

Хламидиоз

- Хламидии (*trachomatis*, *pneumoniae*, *psittaci*)
- Частота хламидиоза – у 12-24% беременных
- Частота неонатального инфицирования – 30-40%
- Частота инфекции – 20 на 1000 родов
- Заражение восходящим путем
- Бессимптомное течение

Хламидиоз

Локализованная форма

- Конъюнктивит на 1-2-й неделе жизни (2-3 нед.)
- Упорный ринит (2-12 нед.)
- Очаговая или интерстициальная пневмония у 10-30% на 1-4-й нед. жизни:
 - постепенное начало, упорный кашель
 - цианоз, обилие крепитирующих хрипов

Хламидиоз

Генерализованная форма

гепатоспленомегалия,
менингит/энцефалит, миокардит, петехии,
вульвовагиниты, ИМП, фарингит, отит,
энтероколит

- Нейтрофильный лейкоцитоз,
эозинофилия, моноцитоз
- ПЦР, ПИФ (кровь, мокрота, отделяемое из
глаз, уретры, смывы из зева), ИФА

Хламидиоз

- Макролиды (эритромицин 40-50 мг/кг/с, макропен, рулид) 15-20 дней
- Виферон-1 по 1 свече 2 раза в день в течение 5 дней
- **Профилактика:** своевременная диагностика и санация беременной женщины
- **Исходы:** слепота, синехии малых половых губ, энцефалопатии