

Внутриутробные инфекции
плода и новорожденного.
Пути инфицирования.
Этиология. Патогенез. Клиника.
Диагностика. Принципы
терапии. Профилактика.

Супрунец С.Н., к.м.н., ассистент кафедры педиатрии ТГМА

К внутриутробным относят
инфекционные заболевания,
которые возникают вследствие
анте- или интранатального
инфицирования

Актуальность проблемы ВУИ на современном этапе

- ▶ Частота ВУИ колеблется от 6 до 53%, достигая 70% среди недоношенных детей.
- ▶ В структуре перинатальной смертности удельный вес внутриутробной инфекции составляет от 2 до 65,6%.
- ▶ Изменилась структура инфекционной заболеваемости беременных, плода и новорожденного.
- ▶ Резко возросла роль возбудителей заболеваний, передаваемых половым путем.
- ▶ Чрезвычайно важной и трудной остается проблема диагностики данной патологии (часто скрывается за такими диагнозами, как внутриутробная гипоксия, асфиксия).
Чрезвычайно важной и трудной остается проблема диагностики данной патологии (часто скрывается за такими диагнозами, как внутриутробная гипоксия, асфиксия, родовая травма).

Недостаточно изучены

- ▶ пути инфицирования плода
- ▶ клиническая картина инфицирования у матери и плода
- ▶ не разработаны ультразвуковые критерии инфекционного поражения плаценты
- ▶ методы и критерии антенатальной диагностики данной патологии
- ▶ сроки и показания к проведению специфической терапии
- ▶ сроки и способы родоразрешения

Причины значительного роста ВУИ:

- ▶ Появление более информативных методов диагностики
- ▶ Расширение спектра изучаемых возбудителей
- ▶ Возрастание инфицированности женщин репродуктивного возраста

Этиология:

- ▶ возбудители заболеваний, передаваемых половым путем (бледная трепанума, хламидия возбудители заболеваний, передаваемых половым путем (бледная трепанума, хламидия, микоплазма и уреаплазма)
- ▶ вирусная инфекция (вирус простого герпеса вирусная инфекция (вирус простого герпеса, цитомегаловирус)
- ▶ анаэробная инфекция
- ▶ грибы

Более распространенные клинические признаки врожденных инфекций обозначаются **"синдром TORCH"**:
Toxoplasma-токсоплазмоз, Rubella-краснуха, Cytomegalovirus-цитомегаловирус, Herpes-герпес, Other-другие.

При этом важно иметь в виду, что младенец может иметь не все симптомы, входящие в синдром (TORCH).

Пять основных путей проникновения инфекции в организм беременной:

- ▶ **Восходящий**
- ▶ Нисходящий
- ▶ Гематогенный
- ▶ Трансдецидуальный
- ▶ Смешанный

Внутриутробное инфицирование зависит

- ▶ от нарушения проницаемости плаценты
- ▶ от вида и степени вирулентности возбудителя
- ▶ массивности инфицирования
- ▶ пути проникновения инфекции
- ▶ иммунологической реактивности женщины
- ▶ срока гестации при инфицировании

Решающим фактором в развитии любого инфекционного заболевания плода является период, в который наступило внутриутробное заражение:

- ▶ Большая часть зародышей, поврежденных в первые 2 недели беременности (бластопатии), обычно элиминируются путем спонтанных абортов
- ▶ Эмбриопатии (3-10 недель) заканчиваются либо гибелью эмбриона, либо формированием врожденных пороков развития
- ▶ При инфицировании в ранний фетальный период (до 28 недель) нередко возникает ЗВУР плода, формированием вторичной плацентарной недостаточности (часто на фоне плацентита), локальными и генерализованными инфекционными поражениями плода
- ▶ В поздний фетальный период (III триместр) воспалительные изменения пролиферативного характера вызывают сужение или обтурацию каналов и отверстий, что ведет к аномальному развитию уже сформировавшегося органа - псевдоуродствам (гидроцефалия, гидронефроз)

Факторами риска развития антенатальных инфекций являются:

- ▶ **отягощенный акушерский анамнез** (выкидыши, мертворождения, невынашивание при предыдущих беременностях, рождение детей с множественными пороками развития или умерших в раннем возрасте);
- ▶ **аномалии течения текущей беременности и родов** (угроза прерывания беременности, многоводие, приращение, неполная и преждевременная отслойка плаценты);
- ▶ **заболевания мочеполовой системы у матери** (эрозия шейки матки, эндоцервицит, кольпит, вульвовагинит, киста яичников, внутриматочные сращения, мочевая инфекция в виде уретрита, цистита, пиелонефрита и др.);
- ▶ **перенесенные матерью во время беременности инфекции**, в том числе ОРВИ.
- ▶ **Гемотрансфузии**

Факторы высокого риска развития интранатальных ВУИ:

- ▶ - отягощенный акушерский анамнез;
- хронические очаги инфекции мочеполовой сферы у матери;
- длительный, безводный период, многоводие, наличие околоплодных вод с запахом, лихорадка и развитие тяжелой инфекции у матери до, в родах или сразу после родов;
- недоношенность, акушерские пособия в родах, рождение ребенка в асфиксии, лихорадка в первые два дня жизни.

Заболевания беременной, приводящие к инфицированию плода и новорожденного:

Урогенитальные инфекции

- ▶ Кольпит
- ▶ цервицит
- ▶ ЦИСТИТ
- ▶ бессимптомная бактериурия
- ▶ хронический и гестационный пиелонефрит

Хронические неспецифические заболевания легких

- ▶ хронический бронхит
- ▶ бронхиальная астма

Патогенез в зависимости от времени срока гестации

*Возбудитель попадая к эмбриону и плоду,
вызывает воспаление:*

У эмбрионов - наличие лишь альтеративного компонента, отсутствие реакции фибробластов.

У плода в раннем фетальном периоде - имеются альтеративный и пролиферативный компоненты, возможность развития склероза.

У плода в поздний фетальный период - характерно развитие 3-х компонентов воспалительной реакции - альтеративного, пролиферативного и сосудистого, но нет плазматической реакции.

Общие признаки ВУИ:

- ▶ тератогенный эффект;
- ▶ генерализация процесса;
- ▶ персистентное, длительное течение (медленные инфекции);
- ▶ высокая вероятность сочетанной (смешанной) патологии;
- ▶ малая специфичность клинической картины.

Клиника основных перинатальных ВУИ *(симптомы, которые нельзя пропустить):*

- ▶ задержка внутриутробного развития плода
- ▶ вялость
- ▶ сонливость или повышенная возбудимость
- ▶ ослаблены физиологические рефлексы
- ▶ снижен мышечный тонус
- ▶ бледность кожи (иногда с сероватым оттенком)
- ▶ затяжная желтуха
- ▶ точечные или обширные кровоизлияния
- ▶ нарушение работы ЖКТ (вздутие живота, срыгивания, рвота)
- ▶ увеличение печени и селезенки
- ▶ изменения со стороны сердечно-сосудистой , легких и нервной систем

Коревая краснуха

- ▶ Возбудитель РНК-вирус (гематогенный).
- ▶ Вирус проникает через плаценту, так как во время беременности возникает вирусемия. Последняя наиболее опасна для эмбриона в период органогенеза, особенно на 2- 6-й недели внутриутробного развития, после чего риск уменьшается.
- ▶ При поражении эмбриона больше всего повреждаются сердце, глаза, ЦНС, слуховой анализатор, печень и костная система.

Клиника коревой краснухи

протекает в виде генерализованной и локализованной форм

Генерализованная форма проявляется:

- ▶ синдромом общей интоксикации
- ▶ пурпурно- красными макулезными высыпаниями
- ▶ гепатоспленомегалией
- ▶ гемолитической анемией
- ▶ тромбоцито-пенической пурпурой
- ▶ напряжением большого родничка
- ▶ плеоцитозом в ликворе
- ▶ низкой массой тела и др.

Локализованные формы коревой краснухи характеризуются преимущественным повреждением той или иной системы:

- ▶ **сердечно-сосудистой** - некрозы миокарда, ВПС в сочетании с другими ВПР плода (у 50% новорожденных, если мать болела в 1-й месяц беременности, 25 - 14% - в 2 - 3 мес. и 3 - 8%, если болела позже), а также быстрое развитие сердечной недостаточности
- ▶ **поражение глаз** - *триада Грегга*: катаракта, микрофтальмия, глаукома и др.; дескретная пятнисто-черная пигментация (наиболее частый симптом)
- ▶ **повреждение ЦНС** - вирус краснухи имеет выраженную нейротропность, развиваются менингоэнцефалиты (спастические параличи, опистотонус и др.), микроцефалия;
- ▶ **повреждения слухового анализатора** - глухота;
- ▶ **костной системы** - остеиты, "латеральная" ротация голеней и стоп;
- ▶ **другие повреждения**: гепатит с желтухой, интерстициальная пневмония; нарушения дерматоглифики, пороки развития ЖКТ, обилие стигм эмбриогенеза.

Диагноз коревой краснухи ставится на основании:

- ▶ Выделения вируса, который в течение месяца находят в назофарингеальном секрете (смывах носоглотки), моче и ликворе. Из крови вирус выделяется редко;
- ▶ Обнаружение специфических для краснухи антител IgM с помощью иммуносорбентного энзимного метода у ребенка первой недели жизни - бесспорное доказательство.
- ▶ *Дифференциальный диагноз проводится главным образом с цитомегалией и сифилисом, для которого типична триада: ринит, пузырьчатка, гепато- и спленомегалия.*

Прогноз:

- ▶ Заражение эмбриона может закончиться абортом
- ▶ Мертворождение
- ▶ Рождение живого ребенка с аномалиями развития
- ▶ Рождением нормального недоношенного или доношенного ребенка

Осложнения:

- ▶ у 2/3 детей врожденная краснуха проявляется до окончания перинатального периода (глухота у 80%, катаракта, глаукома, микроцефалия, гидроцефалия, отставание в росте и психомоторном развитии, позднее закрытие швов и родничков, диабет, болезни щитовидной железы).

Лечение - симптоматическое.
Специфическая терапия не
разработана.

Профилактика: Специфической
является вакцинация всех девочек
в возрасте 12-13 лет, не болевших
краснухой; за рубежом ее делают
дважды.

Токсоплазмоз:

- ▶ Заболевание вызывается простейшими *Toxoplasma gondii*.
- ▶ Плод инфицируется трансплацентарно. При попадании паразита в организм плода возникают васкулиты. Вокруг сосудов образуются воспалительные гранулемы, выявляются свободные токсоплазмы и скопления их в виде цист и псевдоцист. Они обнаруживаются в мозге, мышцах, надпочечниках и др.

Клиническая картина токсоплазмоза:

- ▶ Для врожденной формы характерно поражение мозга и глаз.
- ▶ Если заражение произошло внутриутробно в конце беременности, то наблюдаются симптомы острого менингоэнцефалита с лихорадкой, пятнисто-папулезной и геморрагической сыпью, желтухой, гепатоспленомегалией.
- ▶ По окончании острого периода отмечаются гидро- или микроцефалия, судорожный синдром, иногда различные симптомы поражения глаз.

Диагноз

подтверждается при выделении возбудителя из спинномозговой жидкости, крови, мочи.

Также проводят серологическую пробу Сейбина-Фельдмана.

Токсоплазмоз следует отличать от другой врожденной патологии (краснухи, радиации), родовой травмы ЦНС, цитомегалии, гемолитической болезни новорожденных.

Лечение:

- ▶ Специфическое средство - *хлоридин* внутрь по 0,5-1 мг/кг в сутки в 2-3 приема в течение 2-3 дней.

Проводят 2-3 курса.

- ▶ Прогноз в основном неблагоприятный.

Цитомегаловирусная инфекция

Этиология и патогенез

- ▶ Заболевание вызывается вирусами рода *Herpes virus*, поражающими слюнные железы человека.
- ▶ Болеют преимущественно новорожденные и дети грудного возраста.
- ▶ Инфицирование происходит - трансплацентарно.
- ▶ Для цитомегалии характерно образование цитомегалов - гигантских клеток с включениями в ядрах. Эти клетки обнаруживаются в слюне, моче, ликворе и всех органах.

Клиническая картина ЦМВ

- ▶ Врожденная ЦМВИ протекает обычно в генерализованной форме.
- ▶ Наиболее типичным ее проявлением считается желтуха, возникающая в связи с закупоркой желчных ходов цитомегалами.
- ▶ В крови определяется фракция прямого билирубина, периодически обесцвеченный кал, темная моча.
- ▶ Увеличиваются печень, селезенка, нарастает дистрофия, возможны геморрагии на коже.

Диагноз ЦМВ

подтверждается обнаружением типичных цитомегалов в секрете слюнных желез, моче, ликворе.

- ▶ Дифференцируют от гемолитической болезни новорожденных, атрезии желчных ходов, врожденного гепатита, гемолитической анемии.

Лечение ЦМВ симптоматическое,
а также противовирусное
(ганцикловир); цитотект, виферон

Прогноз неблагоприятный,
случаи выздоровления редки, у
выживших - симптомы
поражения ЦНС.

Герпетическая инфекция

Этиология и патогенез

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

Выделяют следующие клинические формы внутриутробной герпетической инфекции:

- ▶ генерализованная (летальность без лечения составляет 90%)
- ▶ с преимущественным поражением центральной нервной системы (летальность без лечения 50%)
- ▶ локализованная - поражение кожи и слизистых (летальность без лечения 18%)

Клиническая картина герпетической инфекции

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

Диагноз герпетической инфекции

*подтверждается данными
вирусологического исследования.*

- ▶ Используют также серологические исследования.
- ▶ ***Простой герпес*** следует отличать от цитомегалии, микоплазменной инфекции, листериоза, гемолитической болезни новорожденных, врожденного сифилиса.

Лечение герпетической инфекции

- ▶ местное применения интерферона,
 - ▶ зовиракс,
 - ▶ иммуноглобулин,
 - ▶ дезинтоксикационные и симптоматические средства.
-
- ▶ **Прогноз: Летальность - 50 %.**
У выздоровевших детей нередко наблюдаются стойкие изменения в ЦНС.

Листериоз

Этиология и патогенез

- ▶ относится к группе зоонозов. Возбудитель (*Listeria monocytogenes*) - короткая грамположительная палочка.
- ▶ Плод заражается трансплацентарно.
- ▶ Листериоз сопровождается образованием мелких воспалительных гранулем с некротическим очагом, которые обнаруживаются на поверхности и в толще мозга, в ткани легких, печени, селезенки, на миндалинах, в кишечнике.

Клиническая картина листериоза:

- ▶ Заболевание протекает тяжело, напоминает сепсис, проявляется сразу после рождения.
- ▶ Наблюдаются расстройства дыхания и кровообращения, часто дети рождаются в асфиксии.
- ▶ Печень и селезенка увеличиваются, развивается надпочечниковая недостаточность.
- ▶ Кожа цианотичная, характерна мелкопапулезная и геморрагическая сыпь.
- ▶ Симптомы поражения ЦНС напоминают менингит или энцефалит.

Диагностика листериоза:

- ▶ учитывают контакт с животными, птицами,
- ▶отягощенный акушерско-гинекологический анамнез,
- ▶особенности клиники у новорожденного,
- ▶результаты реакции агглютинации и связывания комплемента,
- ▶а также бактериологического исследования мекония после рождения.

Лечение листериоза

- ампициллин (200 мг/кг в сутки)

► **Прогноз:** Летальность составляет 70 %.

Хламидиоз

- ▶ Урогенитальный хламидиоз у 17-30% беременных протекает латентно или с незначительной симптоматикой
- ▶ Дети, рожденные женщиной с острой хламидийной инфекцией, инфицированы в 63,3% случаев

Хламидиоз

- ▶ Возбудители хламидии.
- ▶ Путь попадания к плоду: восходящий, контаминационный в родах.

Для специфической диагностики урогенитального хламидиоза применяются следующие методы исследования:

- ▶ выделение возбудителя в культуре клеток
- ▶ серологический (определения антител)
- ▶ иммуноферментный анализ
- ▶ прямая и непрямая иммунофлюоресценция
- ▶ полимеразная цепная реакция
- ▶ лигазная цепная реакция
- ▶ ДНК-диагностика

Клиника хламидиоза

в неонатальном периоде:

- ▶ генерализованная инфекция
- ▶ менингоэнцефалит
- ▶ внутриутробная пневмония (в 20%)
- ▶ синдром дыхательных расстройств
- ▶ гастроэнтеропатия
- ▶ конъюнктивит (40- 45%)
- ▶ вульвовагинит у девочек
- ▶ возможны локальные проявления инфекции (везикулез, омфалит возможны локальные проявления инфекции)

С целью профилактики реализации хламидийной инфекции

- ▶ виферон
- ▶ бифидум-бактерин
- ▶ При наличии клинической картины заболевания у ребенка проводится специфическая антибактериальная терапия (эритромицин, сумамед)

Хламидиоз:

Дифференциальный диагноз проводят с

- ▶ бактериальными пневмониями, особенно с интерстициальными вариантами,
 - ▶ ринофарингитами, отитами и др.
-
- ▶ Прогноз серьезный, осложнения не установлены.

Ранний врожденный сифилис проявляется на 2-4 неделе жизни и позже

- ▶ Типична триада: *ринит, пузырьчатка, гепатоспленомегалия*
- ▶ периоститы и остеохондриты трубчатых костей
- ▶ пневмония
- ▶ гемолитическая анемия
- ▶ трещины в углу рта, прямой кишки
- ▶ лихорадка
- ▶ хориоретинит
- ▶ поражение ЦНС в 60-85% случаев

Лечение сифилиса

- ▶ пенициллин 100 000 – 150 000 Ед/кг в 4 инъекции 10 (14-21) дней
- ▶ повторить в 1-, 2-, 4-, 6-, 12-месячном возрасте

Микоплазмоз:

- ▶ Возбудители - *Mycoplasma hominis*, *Mycoplasma genitalium*, *Ureaplasma urealyticum*
- ▶ Частота выделения *Ureaplasma urealyticum* у беременных составляет 50-75%, *Mycoplasma hominis* - 20- 25%.
- ▶ Во время беременности высеваемость уреамикоплазм увеличивается в 1,5-2 раза, что объясняется изменением иммунного и гормонального статуса женщины

Уреамикоплазменная инфекция

- ▶ Частота внутриутробного инфицирования при уреаплазмозе составляет 45%, при микоплазмозе - 3-20%
- ▶ Чаще всего реализуется **восходящий путь инфицирования**, чему способствует большая подвижность микоплазм; плод инфицируется в результате заглатывания и аспирации инфицированных околоплодных вод

Клинические проявления уреамикоплазменной инфекции у новорожденного

- ▶ генерализованная форма (поражаются глаза, печень, почки, кожные покровы, лимфатические узлы)
- ▶ поражение центральной нервной системы (проявляется в возникновении энцефалопатии, отставании в психомоторном развитии)
- ▶ внутриутробная пневмония
- ▶ геморрагический синдром
- ▶ гепатоспленомегалия
- ▶ остеомиелит.

Микоплазмы способны вызывать необратимые изменения в хромосомном аппарате клеток, т.е. оказывают тератогенное влияние на плод

Методы диагностики:

- ▶ микробиологический
- ▶ серологический
- ▶ прямая и непрямая иммунофлюоресценция
- ▶ иммуноферментный анализ
- ▶ полимеразная цепная реакция
- ▶ ДНК-диагностика.

Однако серологические методы диагностики низкоинформативны, так как к микоплазмам не развивается стойкого иммунитета и существует большое количество серотипов возбудителей

Выявление двух или более из указанных признаков и анамнез позволяет отнести новорожденного в группу высокого риска по ВУИ:

- ▶ ● Недоношенность;
- ▶ ● Задержка внутриутробного развития (внутриутробная гипотрофия);
- ▶ ● Пороки развития (включая ВПС) или стигмы дисэмбриогенеза;
- ▶ ● Неимунная водянка плода;
- ▶ ● Микро- или гидроцефалия;
- ▶ ● Кожные; (экзантемы при рождении);
- ▶ ● Ранняя и/или длительная желтуха;
- ▶ ● Лихорадка в первые сутки жизни;
- ▶ ● Неврологические расстройства (в том числе судороги), впервые зарегистрированные через несколько дней после рождения;
- ▶ ● Интерстициальная пневмония;
- ▶ ● Миокардит или кардит;
- ▶ ● Кератоконъюнктивит;
- ▶ ● Катаракта или глаукома;
- ▶ ● "Воспалительные" изменения в клиническом анализе крови (тромбоцитопения, анемия, увеличение СОЭ, лейкопения, лимфоцитоз, моноцитоз, эритробластоз), выявляемые в первые дни жизни;
- ▶ ● Характерные изменения на нейросонограмме (кисты, рассеянные и перивентрикулярные кальцификаты мозга).

Основные принципы терапии ВУИ:

- ▶ специфическая терапия
- ▶ иммунокоррекция
- ▶ местная терапия
- ▶ дезинтоксикационная терапия
- ▶ симптоматическая терапия

Профилактика

- ▶ здоровый образ жизни будущей матери
- ▶ выявление факторов риска
- ▶ санация хронических очагов инфекции
- ▶ лечение во время беременности специфических инфекций

Диагностика трудна.

Лечение малоэффективно.

Прогноз неблагоприятный.

спасибо за внимание!