ФГБОУ ВО «СГМУ» МЗ РФ
кафедра госпитальной педиатрии с курсом неонатологии ФДПО

«Актуальные вопросы диагностики и лечения внутриутробных инфекций у новорожденных

Доц. Ибатулин Александр Гаифанович

Внутриутробные инфекции

синонимы:
врождённые инфекции,
TORCH - синдром

Актуальность

Полиэтиологичность

Отсутствием прямой зависимости между матерью и плодом

Многофакторное воздействие

Актуальность

Одна из ведущих причин перинатальной заболеваемости и смертности у новорождённых

(смертность от ВУИ по литературным данным до 18,4%- 2009г. 2016 г- 10%.)

Проблема остаётся актуальной в связи:

1. Частотой встречаемости
2. Отсутствием тенденции к снижению
3. Сложностями определения возбудителей
4. Высокой летальностью
5. Высокой инвалидизацией
6. Социально-экономической значимостью

Характеристика ВУИ

Это группа инфекционно-воспалительных заболеваний плода и новорождённого, вызванных различными возбудителями, *но характеризующихся общими эпидемиологическими закономерностями и нередко имеющими сходные клинические проявления.*

Эпидемиология

Истинная частота врождённых инфекций до настоящего времени не установлена, однако по данным ряда авторов распространённость внутриутробного инфицирования в человеческой популяции может достигать 10–15%. ВУИ относят к тяжёлым заболеваниям, которые во многом определяют уровень младенческой смертности. В структуре перинатальной смертности ВУИ составляет более 30%.

Источник

Мать (беременная) являющаяся либо носителем патогена либо сама больна этой же инфекцией.

Установлено, что для плода особенно опасны возбудители инфекционных заболеваний, с которыми беременная впервые встретилась во время беременности (герпес, ЦМВ, токсоплазмоз и многие другие).

Патогенетические механизмы ВУИ

Патогенетические механизмы возникновения, развития и воздействия ВУИ разнообразны и зависят от многих факторов:

- **срока беременности, при котором происходит инфицирование (чем раньше, тем прогноз будет более неблагоприятным);**
- **вида возбудителя, его вирулентности, массивности обсеменения;**

Патогенетические механизмы ВУИ

- первичности или вторичности инфекционного процесса у беременной;
- путей проникновения инфекции к плоду;
- степени распространенности и интенсивности воспалительного процесса;
- состояния организма матери, его иммунологической толерантности.

Пути передачи

Внутриутробным инфекциям свойственна множественность механизмов передачи, действие в том числе и артифициальных (искусственных) механизмов за счет инвазивных диагностических и лечебных процедур (амниоцентез, кордоцентез, внутриутробное ОЗПК).

Варианты инфицирования плода

С развитием плацентита

Без развития плацентита

При развитии плацентита, вторично может произойти инфицирование экстра-плацентарных оболочек и околоплодных вод с последующим заражением плода вследствие контакта инфицированных околоплодных вод с его кожей или слизистыми оболочками, а также аспирация или заглатывание околоплодных вод

Варианты инфицирования

<u>Восходящий путь:</u> проникновение возбудителя из влагалища и цервикального канала в плодные оболочки, затем в околоплодные воды. Далее возможны три варианта распространения инфекции и заражения эмбриона/плода:

- **контактное поражение кожи (возбудитель проникает в организм эмбриона/плода через кожу, слизистые)**

Варианты инфицирования

- при заглатывании инфицированных вод возбудитель проникает в организм плода через слизистые оболочки желудочно-кишечного тракта;
- при аспирации вод происходит первичное поражение слизистых оболочек дыхательного тракта.

Варианты инфицирования

<u>Нисходящий путь-</u>
инфицирование плодного яйца при проникновении инфекции в полость матки через маточные трубы при сальпингите или из брюшной полости при наличии в ей очага инфекции.

Варианты инфицирования

Интранатальное инфицирование - **заражение во время родов при прохождении плода по инфицированным родовым путям.**

Интранатальный механизм заражения характерен для герпетической инфекции, хламидийной инфекции, вирусного гепатита В, врождённого сифилиса.

Особенности течения ВУИ

1. • Персистентное, длительное течение
2. • Генерализация процесса
3. • Высокая частота смешанной, сочетанной патологии
4. • Малая специфичность клиники
5. • Тератогенный эффект (вирусы,простейшие)

Клиника

- многообразна
- Чаще- неспецифична
- учитывается совокупность данных с учетом анамнеза женщины

Клиника

- *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*

Клиника

- *интерстициальная пневмония*
- *миокардит или кардит*
- *кератоконъюнктивит*
- *катаракта или глаукома*
- *«признаки воспаления в клиническом анализе крови, выявляемые в первые дни жизни*
- *характерные изменения на нейросонограмме*

Клиника

- **недоношенность, в том числе дети с ЭНМТ**
- **новорождённых довольно часто *отмечается дефицит массы тела* (малый размер для гестационного возраста).**

Клиника

Общее состояние

- Отказ от еды, рвота, срыгивания
- Симптомы интоксикации
- Потеря массы тела
- Гипо- или гипертермия

Клиника

Сердечно - сосудистая система

- Тахикардия ≥ 160 уд/мин (в том числе и до рождения)
- Бледность
- Централизация кровообращения
- Время капиллярного заполнения более 3 сек
- Артериальная гипотензия

Клиника

Дыхательная система

- Апноэ, стонущее дыхание, диспноэ, тахипноэ, ретракции грудной клетки
- Падение сатурации кислорода даже у доношенного новорождённого ребёнка

Клиника

Кожный покров, мягкие ткани

- Бледность, цианоз, серость, петехии, желтуха, отёки
- Гнойничковые высыпания, абсцессы, омфалит, паронихии
- Гиперемия кожи в местах инъекций или по ходу нахождения катетера

Клиника

Желудочно-кишечный тракт

- Вздутый живот, рвота, замедленный пассаж пищи по кишечнику
- Длительное отсутствие стула, диарея
- Отсутствие кишечных шумов при аускультации

Клиника

Центральная нервная система

- Отсутствие реакции на осмотр или повышенная возбудимость, мышечный гипо- или гипертонус
- Кожная гиперестезия
- Судорожный синдром

Клиника

Обмен веществ

- Гипо- или гипергликемия
- Метаболический и респираторный ацидоз
- Повышение уровня лактата
- Гипербилирубинемия, холестаз

Клиника

Поздние симптомы

- Геморрагическая сыпь
- Желтуха
- Увеличение печени
- Увеличение селезенки
- Тромбоцитопения
- Нарушения гемостаза
- Шок

Исходы ВУИ

- Высокая летальность (герпетическая, цитомегаловирусная, листериоз и др.)
- Пороки развития (ЦНС, сердца, почек и пр.)
- Функциональные нарушения ЦНС (ЗПМР, ММД и пр.)
- Органическое поражение ЦНС (ДЦП)
- Слепота
- Тугоухость и глухота

Подозрение на врождённую инфекцию:

У беременной наличие инфекционного носительства

У ребёнка симптомы врождённой инфекции:

поражение глаз, микроцефалия, гидроцефалия, судороги, тугоухость, желтуха, кожные инфильтраты, пневмония, гепатоспленомегалия, увеличение лимфатических узлов, диарея, изменения в ОАК.

Беременные с риском развития ВУИ у плода

Первичную оценку риска развития врожденной инфекции осуществляет лечащий врач беременной (акушер-гинеколог, врач общей практики).

Вне зависимости от уровня оказания медицинской помощи первичное лабораторное обследование беременных на наличие/отсутствие инфекции в организме проводится при постановке беременной на учет по клинико-эпидемиологическим показаниям:

Беременные с риском развития ВУИ

- возраст беременной младше 25 лет;

-беременные, перенесшие (особенно, в первой половине беременности) ОРВИ-подобное заболевание с незначительными катаральными проявлениями, в сочетании с лимфаденопатией, гепатолиенальным синдромом, обнаружением в крови атипичных мононуклеаров;

-беременные, работающие в организованных детских коллективах (ясли, детский сад, школа и др.), а также беременные, чьи дети посещают эти коллективы (в большей степени это относится к ЦМВ);

Беременные с риском развития ВУИ

-беременные имеющие прямой или опосредованный контакт с животными семейства кошачьих(при токсоплазмозе)

-а также по результатам инструментальных исследований (ультразвуковые признаки, многоводие, увеличение плаценты, кальцинаты плаценты)

Диагностика

Показания к лабораторно-инструментальному обследованию для исключения/верификации врожденной инфекции:

- документированная первичная инфекция;

- реактивация латентной у матери во время беременности независимо от наличия/отсутствия клинических проявлений заболевания у ребенка;

–наличие у новорожденного клинических признаков врожденной инфекции безотносительно к возможной этиологии;

Диагностика

-признаки поражения последа при патоморфологическом исследовании, а также выявление антигенов в последе иммуногистохимическим или иммуноцитохимическим методами;

-генетический материала возбудителя выявленный методом ПЦР (если такие исследования проводились);

−признаки инфекции плода, выявленные антенатально

Диагностика

Базовые исследования:

общий анализ крови, мочи, биохимические исследования крови, люмбальная пункция, исследования ликвора и пр. в зависимости от вида инфекции.

Инструментальные исследования: УЗИ, КТ, МРТ, ЭКГ и пр.

Консультация инфекциониста (в спорных случаях, факультативно), невролога, офтальмолога (хориоретинит), сурдолога.

Диагностика

исследование сыворотки крови (ликвора) новорожденного (и матери, субстрат – сыворотка крови) одновременно количественно на IgM и IgG методом ИФА (или ХЛИА) с указанием пороговых значений чувствительности по данной тест-системе (для IgG – в МЕ/мл, для IgM – в условных единицах, в виде коэффициента позитивности или величин оптической плотности исследуемого образца.

Диагностика

Исследование мазков-отпечатков с высыпаний (при герпетической инфекции) на слизистых, коже.

Исследование крови (лейкоконцентрата), мочи, ликвора на наличие генетического материала методом ПЦР;

исследование тех же биосубстратов на наличие антигенов методами иммуноцитохимическим, иммуногистохимическим с использованием моноклональных сывороток), в реакции иммунофлюоресценции.

Диагностика

Для этиологической верификации дополнительно могут использоваться (при возможности выполнения) определение авидности IgG в динамике (временное снижение с последующим нарастанием в первые 6 месяцев жизни).

Другие лабораторные и инструментальные исследования выполняются по клиническим показаниям.

Диагностика

Если первичное обследование в родильном доме не выполнено, оно должно быть проведено в отделении патологии новорожденных и недоношенных детей в течение первых суток после поступления больного. При этом следует учитывать, что повторные лабораторные исследования целесообразно выполнять в той же лаборатории, где были выполнены первичные

NOTE BENE!

Новорожденный может быть источником инфекции для медицинского и обслуживающего персонала, в связи с чем целесообразна госпитализация в инфекционное отделение с проведением текущей и заключительной дезинфекции.

Лечение

Лечение новорожденных с врожденной инфекцией проводится в стационарных условиях и должно быть начато сразу же после постановки предварительного диагноза (включая назначение этиотропной терапии), не дожидаясь результатов этиологической верификации заболевания(если Вы убеждены, на основании клиники в данном заболевании).

Ребенок должен быть переведен в отделение патологии новорожденных или инфекционный стационар (детской многопрофильной больницы, регионального перинатального центра – в зависимости от принятой в регионе практики) в максимально возможные ранние сроки.

Лечение

Грудное вскармливание

Пастеризация грудного молока от серопозитивных матерей рутинно не рекомендуется. В литературе имеются публикации о влиянии вирусной нагрузки в молоке на развитие острой инфекции у недоношенных новорожденных.

Лечение

Для предотвращения развития острой постнатальной инфекции с сепсис-подобным синдромом у новорожденных высокого риска рекомендуется пастеризация молока у серопозитивных матерей для недоношенных новорожденных с очень низкой и экстремально низкой массой тела при рождении и/или ≤ 28 недель гестации в течение 6 недель после рождения. Рекомендуемые режимы пастеризации: 30 мин при Т°62° или высокотемпературная короткая пастеризация при Т°72° в течение 5-10 секунд. В случае отсутствия возможности пастеризации, допустима стерилизация молока

Лечение

При герпесвирусной инфекции в качестве препарата выбора этиотропной терапии применяют ацикловир (ациклогуанозин, зовиракс, виралекс, который ингибирует ДНК-полимеразу вирусов герпеса 1-го и 2-го типа.

Лечение

Новорожденным при любой доказанной форме герпеса оптимально вводить препарат внутривенно медленно в течении часа (предупреждение образования кристаллических преципитатов в почечных канальцах), в физиологическом растворе в дозе 60 мг/кг/сутки доношенным , разделенной на три равных введения через каждые 8 часов.

Недоношенным с массой тела менее 1500г- 40мг/кг в сутки на 2 введения с интервалом 12 часов. Длительность лечения 14 суток при локализованной ВПГ-инфекции, 21 и более суток – при остальных клинических формах.

Лечение

При цитомегаловирусной инфекции в качестве этиотропной терапии назначается «of-label» ганцикловир (цивелин), который ингибирует ДНК-полимеразу ЦМВ и тем самым его репликацию.

Препарат вводят внутривенно медленно в течении 1 часа 6 мг/кг (разовая доза) 2 раза в день. Курс 14-21 день, затем при необходимости продолжения терапии, переходят на введение валганцикловира из расчета 16 мг/кг в сутки.

Лечение

Валганцикловир (предшественник ганцикловира) является менее токсичным по сравнению с ганцикловиром. Нейтропения развивается у 34% больных, леченных ганцикловиром и у 20%, получавших валганцикловир.

При невозможности назначить внутрь валганцикловир, ребенку в/в назначают ганцикловир.

Лечение

Иммуноглобулин человека антицитомегаловирусный (НеоЦитотект), 1 мл которого содержит 100 МЕ нейтрализующей активности, может быть назначен одновременно с ганцикловиром (валганцикловиром) внутривенно в дозе 1 мл/кг массы тела каждые 48 часов до обратного развития симптомов заболевания.

Лечение

Внутривенное введение антицитомегаловирусного иммуноглобулина выполняется в строгом соответствии с инструкцией к препарату. Возможность использования в комплексной терапии ЦМВИ у новорожденных поливалентных иммуноглобулинов обусловлена наличием в нем антител к ЦМВ (15-20 МЕ/мл), а также антител разных классов к ряду других микроорганизмов.

Лечение

Целесообразность использования в комплексной терапии ЦМВИ у новорожденных Пентаглобина обусловлена не только содержанием в нем антител к ЦМВ 15-20 МЕ/мл, но и тем, что ЦМВ, угнетая иммунитет, способствует развитию на фоне ЦМВИ тяжелых бактериальных инфекций.

Лечение

При выявлении токсоплазмоза в лечении используют:

Пириметамин (дараприм, хлоридин, тиндурин) + сульфадимезин – 4–6-и 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.

Лечение

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 часов.

Спирамицин **(ровамицин) – 1–1,5 месячный курс в дозе 100 мг/кг/сут., разделенной на 2 приема, внутрь.**

Эритромицин обладает меньшей активностью против токсоплазм, чем спирамицин.

Клиндамицин 30мг/кг сут

Лечение

Ко-тримоксазол (при отсутствии этих препаратов, а также при невозможности энтерального их назначения) – из расчета 30 мг сульфаметоксазола и 6 мг триметоприма на кг массы тела в сутки внутривенно в 2 приема (продолжительность – не более 14 суток, под контролем количества эритроцитов, гемоглобина, лейкоцитов, тромбоцитов через день);

Лечение

Имеются комбинированные препараты фансидар, метакельвин, содержащие в 1 таблетке 25 мг пиримидина и 500 мг сульфадоксина.

Лечение

При диагностике хламидийной инфекции рекомендуют использовать макролиды:

Эритромицин 50 мг/кг массы в/м или в/в (4-х кратно).

Азитромицин (Сумамед) - антибиотик широкого спектра действия, является первым представителем нового поколения макролидных антибиотиков, оказывает бактерицидное действие. Быстро всасывается в желудочно-кишечном тракте.

Лечение

Способность препарата накапливаться преимущественно в лизосомах особенно важна для элиминации внутриклеточных возбудителей. Применяют внутрь за час до еды или два часа после еды один раз в день. В первый день назначают из расчета 10 мг/кг массы, в последующие дни - 5 мг/кг массы. Курс лечения - 5 дней.

Выводы

Актуальность проблемы ВУИ на сегодня не вызывает сомнения.

Внутриутробный плод может столкнуться с различными типами возбудителей- вирусами, бактериями, простейшими, грибами и пр.

В зависимости от гестационного возраста вероятность инфицирования и инфекции различна.

Диагностировать конкретную внутриутробную инфекцию как внутриутробно так и после рождения ребенка, представляет собой значительные трудности.

Исходы любой ВУИ предугадать невозможно.

Список использованной литературы

Врожденная цитомегаловирусная инфекция/ Клинические рекомендации(проект).- Общественная организация «Российская ассоциация специалистов перинатальной медицины» (РАСПМ), Общероссийская общественная организация содействия развитию неонатологии «Российское общество неонатологов» (РОН), Российское общество акушеров-гинекологов (РОАГ).- Москва . 2019. 48с.

Диагностика, лечение и профилактика врожденной инфекции, вызванной вирусами простого герпеса» /клинические рекомендации (проект) /РАСПМ.- Москва.-2016.-23 с.

Диагностика, лечение и профилактика врожденного токсоплазмоза/клинические рекомендации (проект) /РАСПМ.- Москва.-2016.-22 с.

Володин Н.Н., Неонатология. Национальное руководство. Краткое издание [Электронный ресурс] / Под ред. Н.Н. Володина - М. : ГЭОТАР-Медиа, 2013. - 896 с. - ISBN 978-5-9704-2443

Неонатология: в 2 т./Н.П.Шабалов. - 6-е изд., испр. и доп., М. : ГЭОТАР-Медиа, 2016.