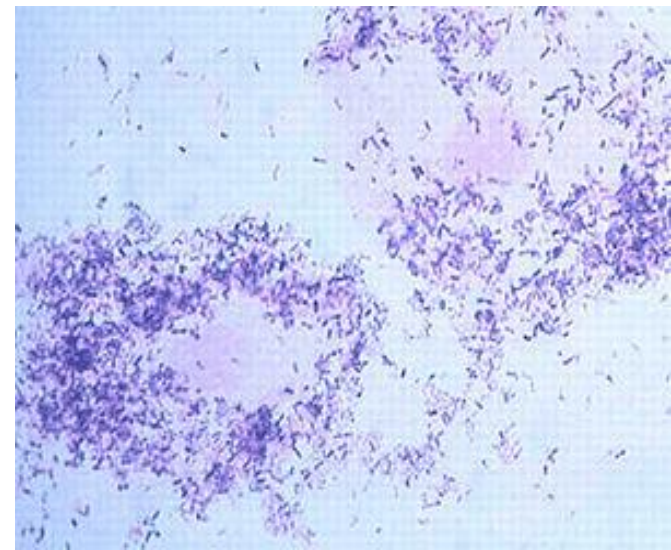




Инфекция в перинатологии

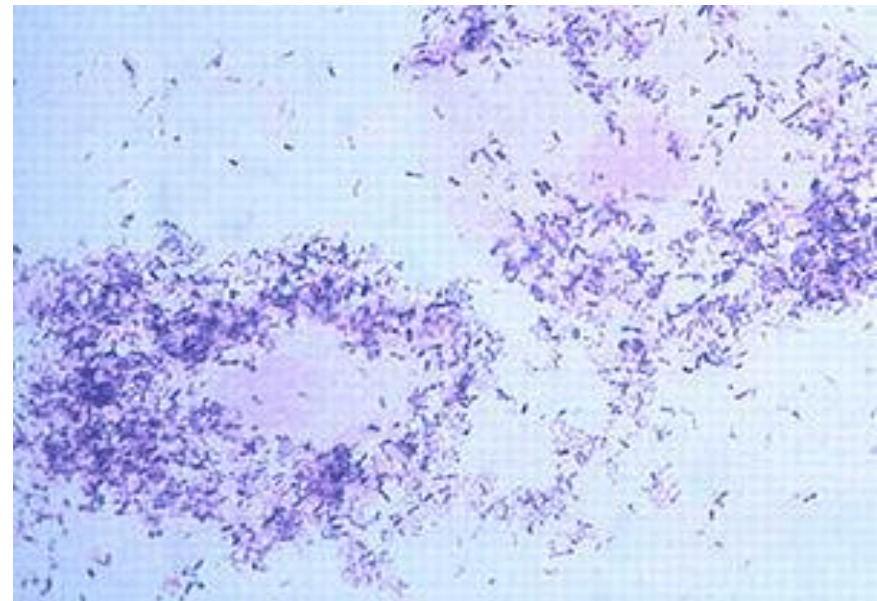
Внутриутробная инфекция (ВУИ)
развивается у 27,4-36,6% детей,
рожденных живыми, а в структуре
причин смертности новорожденных
инфекционная патология занимает
1-3 место, обуславливая 11-45%
потерь, мертворожденность при этой
патологии достигает 14,9-16,8%.

- **Инфицирование** – попадание микроорганизма в макроорганизм.
- **Инфекционный процесс (инфекция)** – динамический процесс, развивающийся в макроорганизме в результате внедрения в него микроорганизма.



ВАРИАНТЫ ИНФЕКЦИОННОГО ПРОЦЕССА

- **быстрая элиминация возбудителя**
- **инфекционная болезнь (манифестная, бессимптомная – инapparантная, субклиническая)**
- **НОСИТЕЛЬСТВО.**



- **Внутриутробное инфицирование** – свидетельствует только о факте инфекционного заражения плода в период внутриутробного развития или во время родов. Часто этот термин используют в тех случаях, когда у новорожденного нет клинических проявлений инфекционного заболевания, но анамнестические данные говорят о высокой его вероятности.

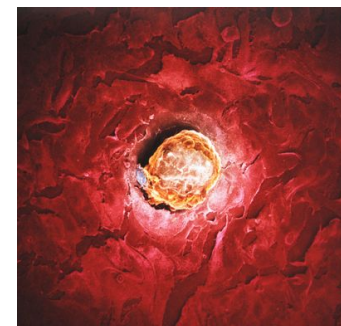
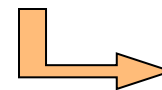
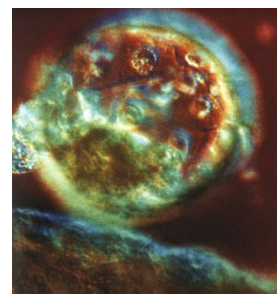
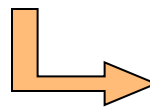
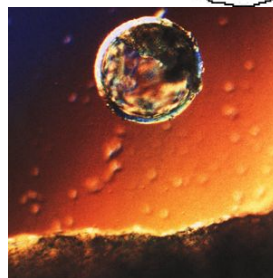
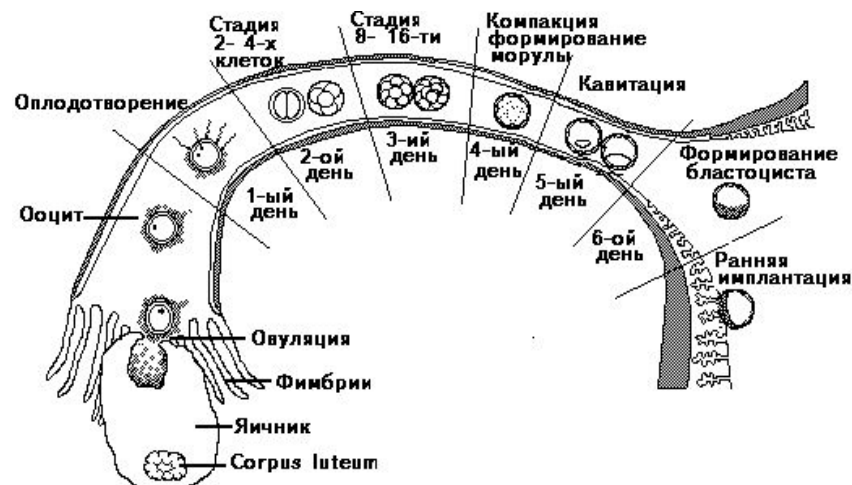
- **Внутриутробными инфекциями** принято называть те инфекционные заболевания, при которых инфицирование плода происходит в анте- или интранатальный период.
- **Врожденная инфекция** – инфекционное заболевание, при котором инфицирование и клиническая манифестация болезни произошли внутриутробно (антенатально), а также проявившие себя в первые трое суток жизни ребенка.

Тератогенные терминационные периоды

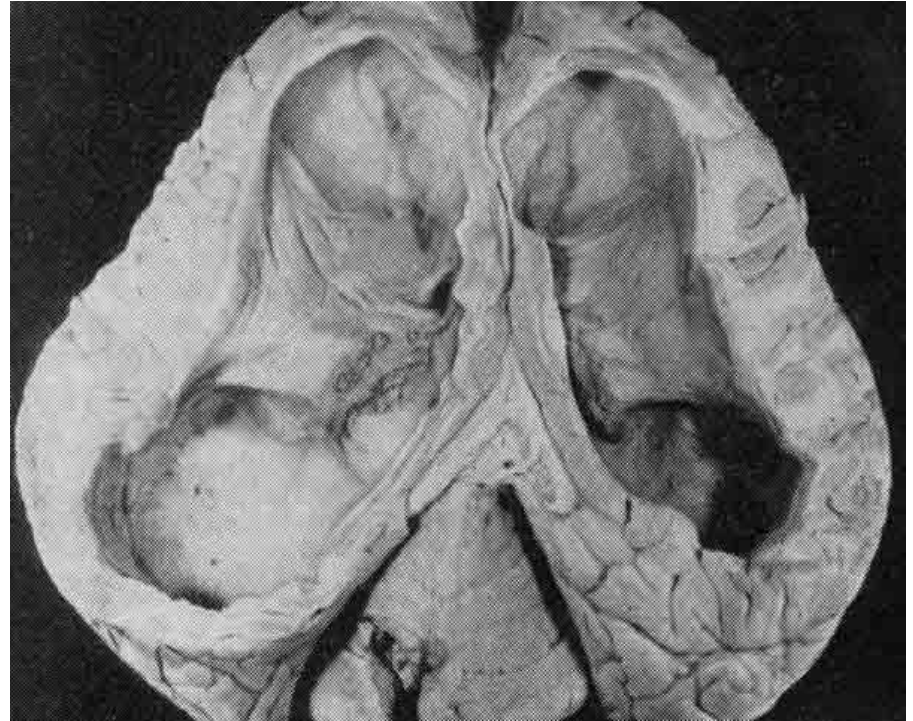


ПРОЯВЛЕНИЯ ИНФЕКЦИИ В РАЗЛИЧНЫЕ СРОКИ ГЕСТАЦИИ

- **0-2 недели – бластопатии:**
гибель зародыша,
выкидыш или
формирование
системной
патологии, сходной
с генетическими
заболеваниями;



- **2-11 недель – эмбриопатии:**
пороки развития на
органном или
клеточном уровне
(истинные пороки),
выкидыш;



- **12-25 недель – ранние фетопатии:** развитие генерализованной воспалительной реакции с преобладанием альтернативного и экссудативного компонентов и исходом в фиброзно-склеротические деформации органов (ложные пороки), возможно прерывание беременности;



- **26 недель – до родов – поздние фетопатии:**
развитие манифестной воспалительной реакции с поражением различных органов и систем (гепатит, энцефалит, тромбоцитопения, пневмония и др.)



Вирусы

(краснухи, цитомегаловирус,
простого герпеса, герпес
зостер,
энтеровирусы –
Коксаки, гепатита В и С,
аденовирусы типов 7 и 32,
ВИЧ,
парвовирус В 19 ,
эпидемического паротита)

Бактерии

(листерии, трепонемы,
микобактерии туберкулеза,
хламидии,
условно-патогенные:
стафилококки, кишечная
палочка,
клебсиеллы, микоплазмы)

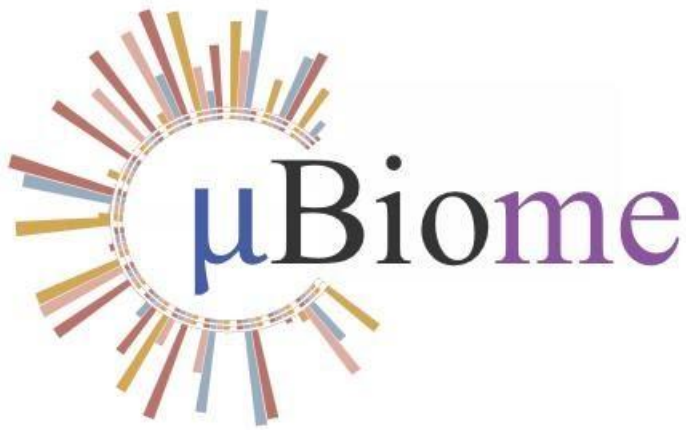
Возбудители ВУИ

Простейшие

(токсоплазмы,
плазмодии)

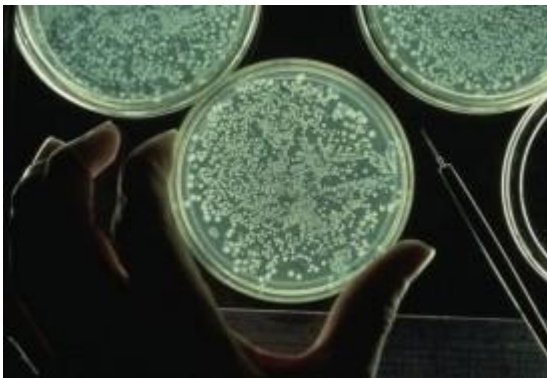
Грибы

(чаще рода Candida)



Проект "Микробиом человека" ([Human Microbiome Project](#)), запущенный в США в 2007 году, определил генетическую идентичность многих бактерий, вирусов и других микроорганизмов, которые живут в тесном контакте с нами.

Проект Микробиом человека объединил около 200 ученых из 80 мультидисциплинарных исследовательских институтов и обошелся NIH в 173 миллиона долларов.



"Когда я встаю со стула, со мной встают в 10 раз больше бактериальных клеток, чем человеческих", - говорит доктор Брюс Биррен. Он - один из сотен американских ученых, участвовавших в создании самой подробной карты микробов, которые живут внутри и снаружи нас.



1300 микробов (ВОЗ, 2011 г.)

10 000 микробов в 2012 г.

Мутуалисты

(извлекают пользу для себя и хозяина)

*Комменсалы, или условно-патогенные
микроорганизмы*

(получают пользу только для себя)



Патогены (приносят вред хозяину)

Род *Lactobacillus* – доминантный мутуалист влагалища, уровень которого в вагинальной жидкости здоровой женщины достигает 10^7 - 10^8 КОЕ/г



Человек, состоящий из
10 трлн. клеток,
сам является хозяином для
100 трлн микробов
Объем генетического
материала микробиоценоза
человека в 360 раз
превышает его собственный

- На каждую клетку человека приходится 10 бактериальных клеток
- На каждый человеческий ген — 100 бактериальных генов
- Бактериальная масса одного человека около 3 кг
- В организме человека обитает около 10 000 видов бактерий



**ЭНТЕРОБАКТЕРИИ, ЭШЕРИХИИ,
ХЛАМИДИИ, МИКОПЛАЗМЫ,
ГРИБЫ РОДА CANDIDA, ВИРУС
ПРОСТОГО ГЕРПЕСА**

ВОСХОДЯЩИЙ

**ВИРУСЫ, МИКОПЛАЗМЫ,
ХЛАМИДИИ, ТРЕПОНЕМЫ,
ЛИСТЕРИИ, ТОКСОПЛАЗМЫ,
МИКОБАКТЕРИИ ТУБЕРКУЛЕЗА**

ГЕМАТОГЕННЫЙ

**ПУТИ ВНУТРИУТРОБНОГО
ИНФИЦИРОВАНИЯ**

НИСХОДЯЩИЙ

**ГОНОРЕЯ,
МИКОПЛАЗМЫ,
ХЛАМИДИИ**

КОНТАКТНЫЙ

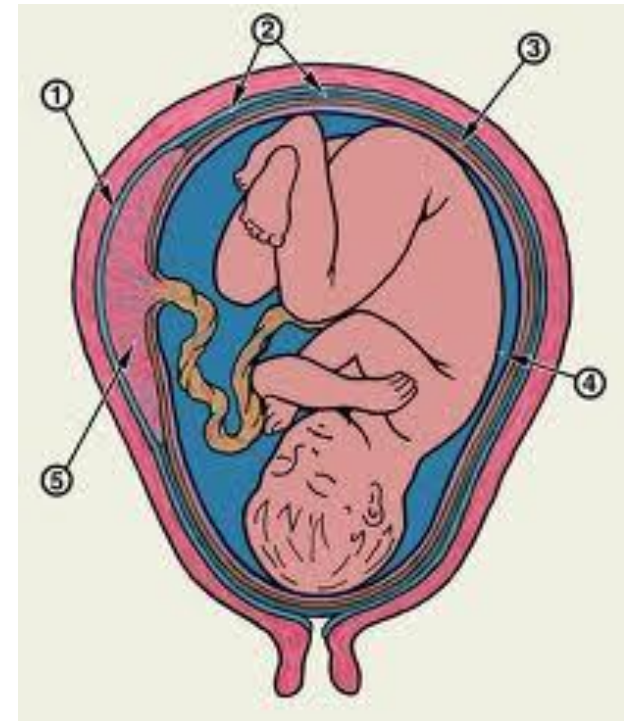
**ВИРУС ИММУНОДЕФИЦИТА
ЧЕЛОВЕКА, ВИРУС ПРОСТОГО
ГЕРПЕСА, ГРИБЫ РОДА CANDIDA**

В 89% случаев инфекция реализуется путем восходящего распространения наружной уrogenитальной инфекции (бактериальной и вирусной).

- **ВОСХОДЯЩИЙ ПУТЬ ИНФИЦИРОВАНИЯ**

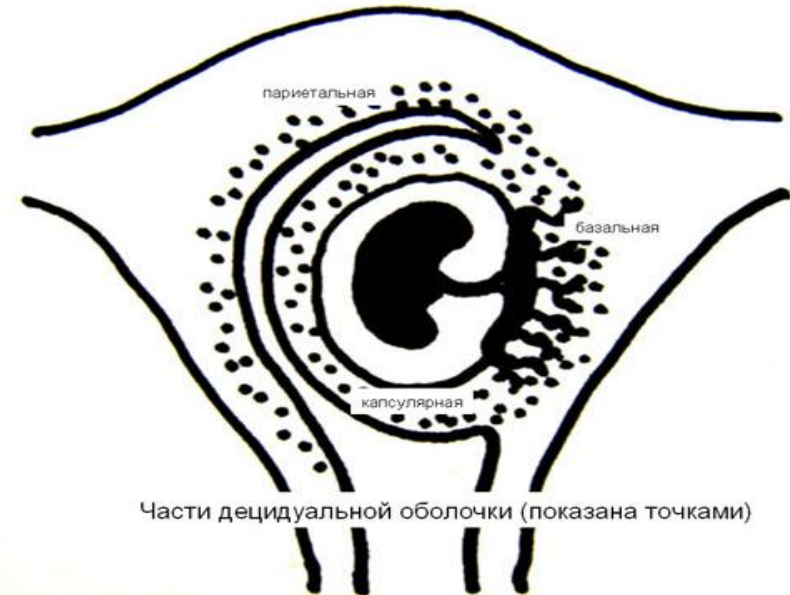
ЦЕПЬ ПАТОЛОГИЧЕСКИХ ПРОЦЕССОВ:

**кольпит, цервицит –
инфицирование околоплодных
вод –
поражение эпителия
околоплодного пространства –
мембранит - амнионит
хориальной пластинки -
периваскулиты пуповины,
поражение легких,
пищеварительного тракта, кожи -
антенатальная гибель плода.**



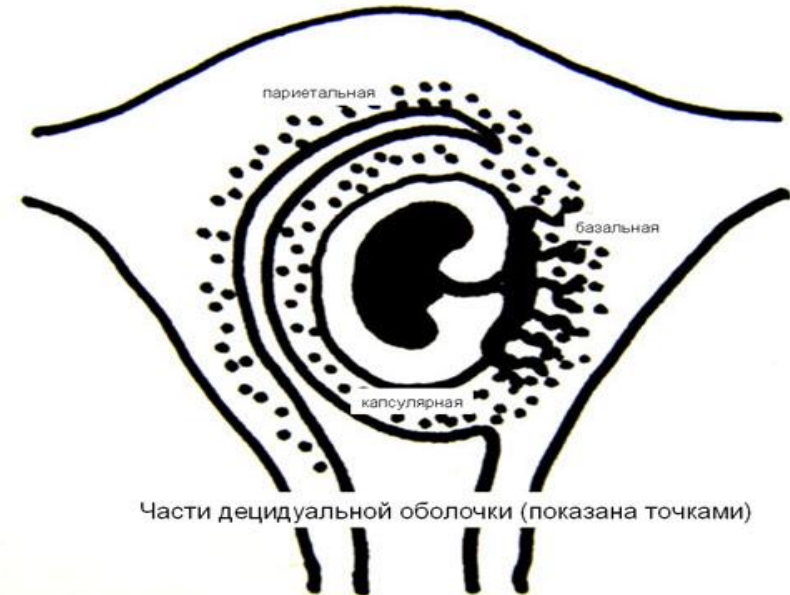
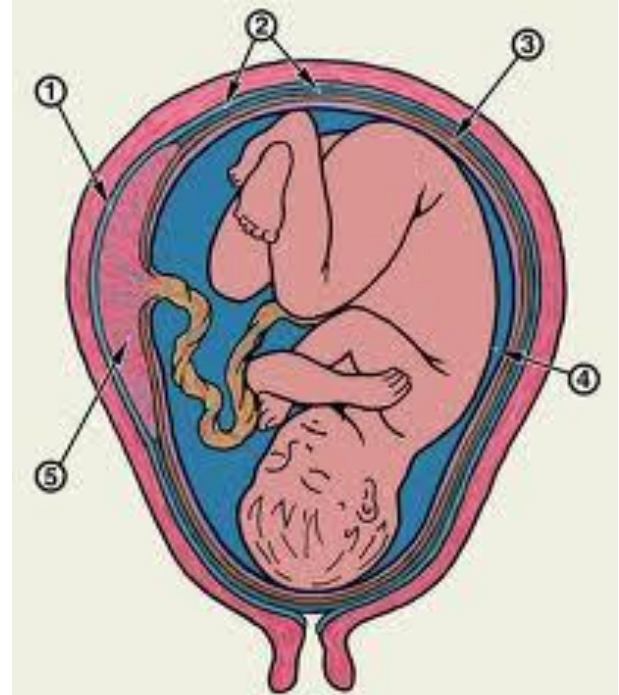
- **ГЕМАТОГЕННОЕ ИНФИЦИРОВАНИЕ**

- Преобладают **васкулиты в области d. parietalis** и в составе **плацентарного ложа матки** – интервиллузит – виллузит – васкулиты хориальной пластинки – **флебит и артерииты пуповины** – **инфицирование печени – поражение других органов плода** – **антенатальная гибель.**



НИСХОДЯЩИЙ ПУТЬ ИНФИЦИРОВАНИЯ

начинается из хронических очагов воспаления в яичниках и маточных трубах за счет гонорейной, микоплазменной, хламидийной инфекции и реализуется по другой схеме: **аднексит** – паритетальный децидуит – мембранит – переход инфекции из оболочек в краевые синусы плаценты – **плацентарный хориоамнионит** – **смешанный тип поражения органов** – антенатальная гибель плода.



ДИАГНОСТИКА

- **клинические признаки внутриутробной инфекции**
- **светооптическая микроскопия**
- **серологические методы исследования.**
- **молекулярно – биологические : ПЦР-анализ, ДНК-гибридизация**
- **иммунохроматографические и ферментоспецифические методы исследования.**

КЛИНИЧЕСКИЕ ПРИЗНАКИ И ДИАГНОСТИКА ВУИ

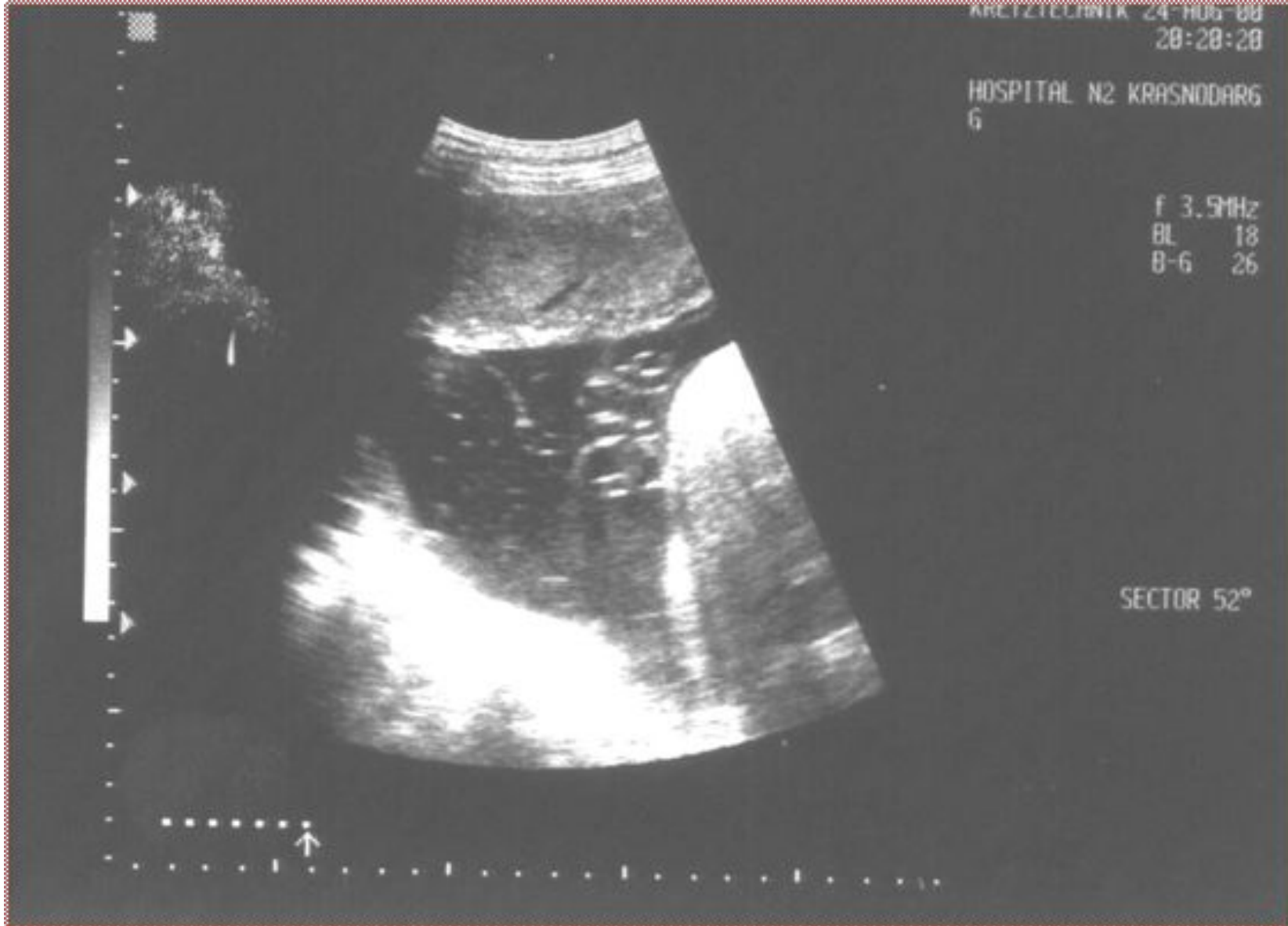
- **признаки гипоксии плода, задержка роста плода, много-маловодие, пороки развития плода.**
- **положительные результаты при исследовании пуповинной крови, полученной при кордоцентезе на наличие специфических М-антител, геномной ДНК или РНК возбудителей,**
- **исследование околоплодных вод,**
- **ультразвуковое исследование плода и плаценты.**

УЗИ ДО 12 НЕДЕЛЬ:

**недостаточное развитие хориона,
запоздалая редукция желточного мешка,
несоответствие размеров эмбриона
размерам полости плодного яйца
(увеличение, уменьшение),
анэмбриония (отсутствие эмбриона),
отсутствие редукции хорионической
полости,
повышение локального тонуса матки,
сопровождающееся деформацией
плодного яйца, отслойка хориона.**

УЗИ ПОСЛЕ 12 НЕДЕЛЬ

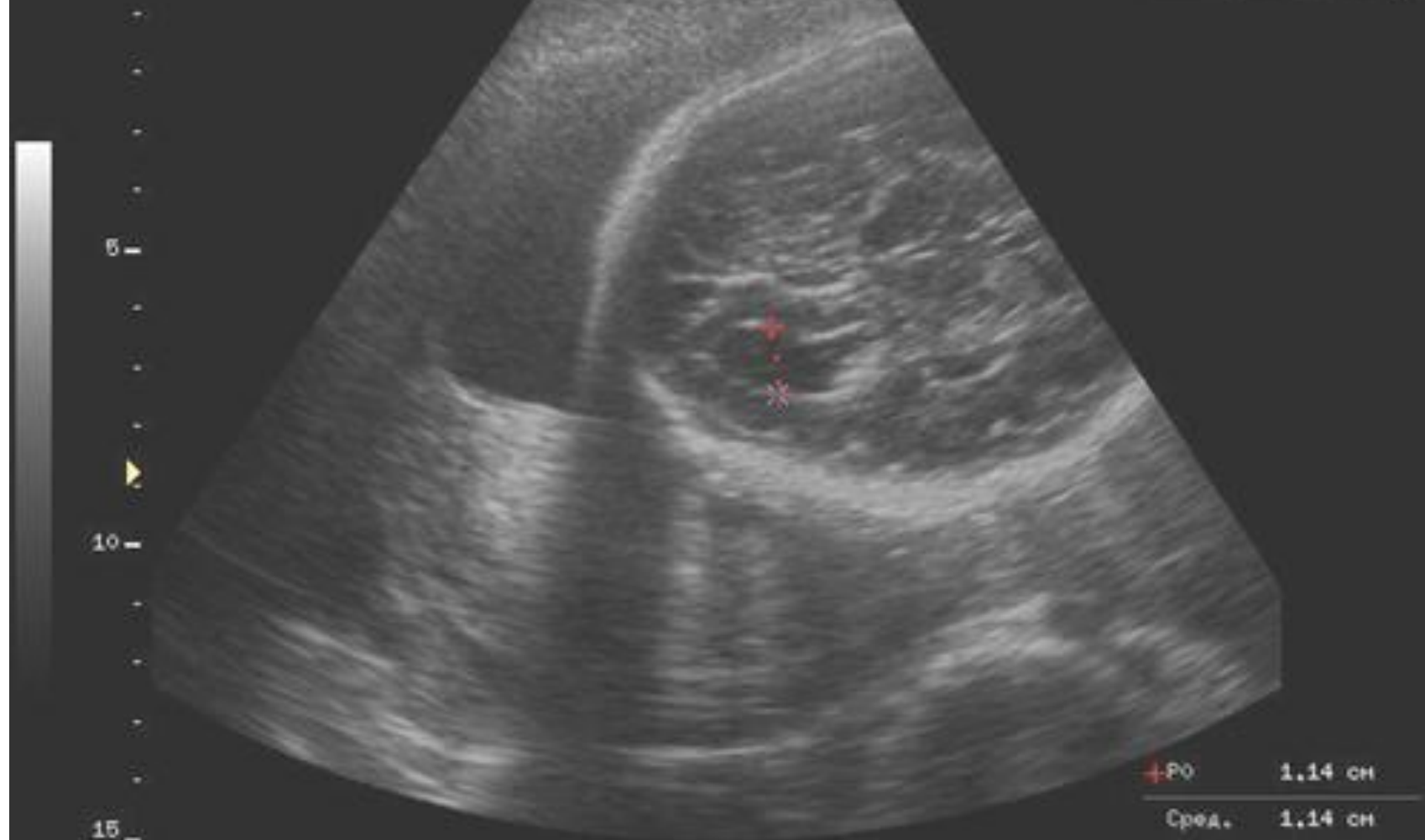
- несоответствие размеров плода сроку беременности (задержка развития плода);
- отек подкожно-жировой клетчатки головы плода;
- многоводие или маловодие;
- утолщение или истончение плаценты;
- кальцификаты в печени, в почках, в селезенке, в головном мозге;
- поликистоз легких, почек плода;
- растяжение петель кишечника у плода;
- взвесь в околоплодных водах.
- фиброэластоз эндокарда, поликистоз легких, микро- и гидроцефалия.

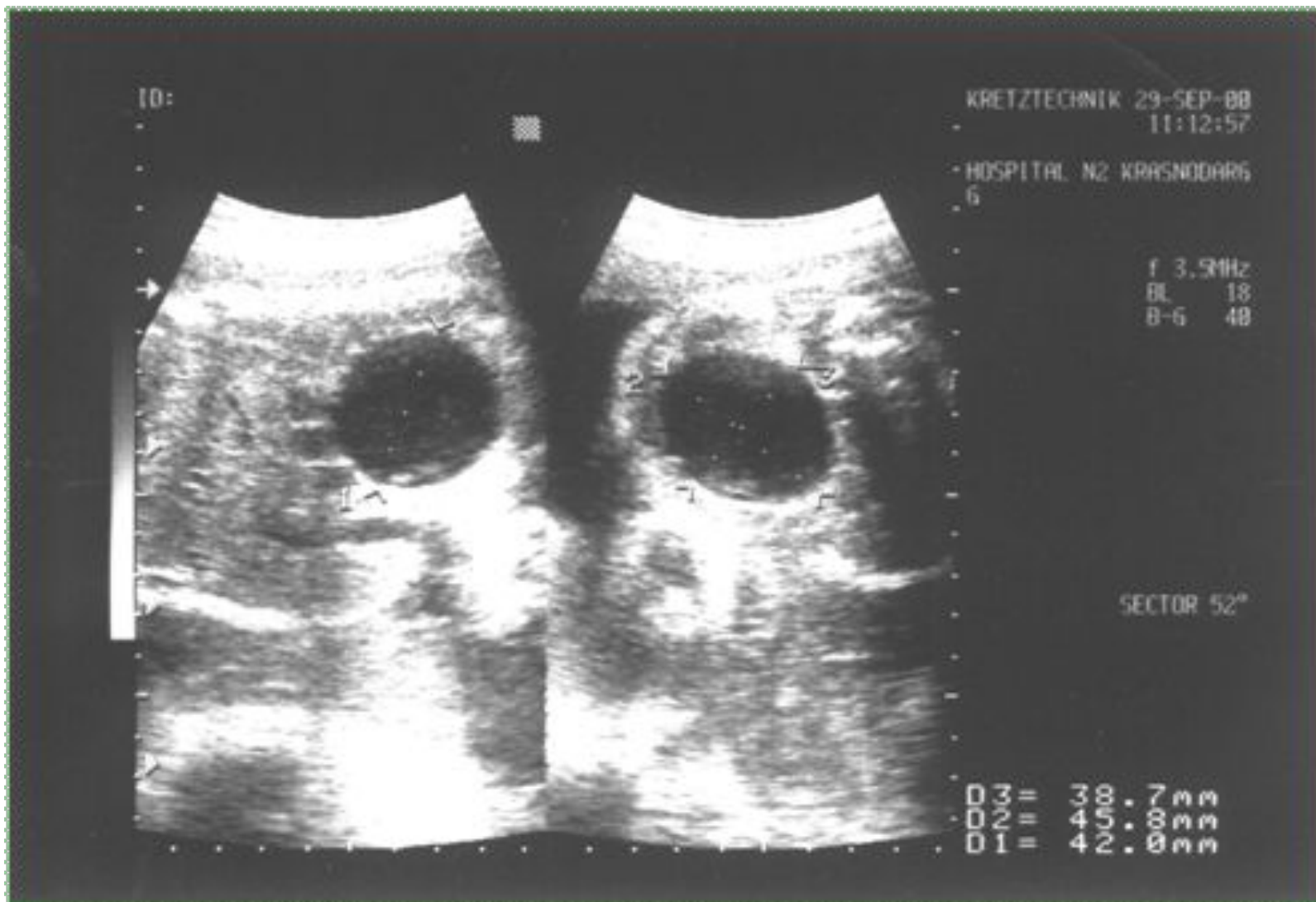


- **ГИПЕРЭХОГЕННЫЕ ВКЛЮЧЕНИЯ**
- **РАСШИРЕНИЕ МЕЖВОРСИНЧАТОГО ПРОСТРАНСТВА**

яние (лшия)

P

20 У49 / М90
/ 108АБ / Уср6**ВЕНТРИКУЛОМЕГАЛИЯ**



ПЕЛОЭКТАЗИЯ

- **Клиническими симптомами врожденных инфекций, независимо от этиологии, наиболее часто являются задержка роста плода, желтуха, гепатоспленомегалия, нарушения функций ЦНС и органов кровообращения**
- **отсутствует корреляция между тяжестью инфекционной патологии беременной и поражением плода**

TORCH: T - ТОКСОПЛАЗМОЗ

O - ДРУГИЕ ИНФЕКЦИИ

R - КРАСНУХА

**C - ЦИТОМЕГАЛОВИРУСНАЯ
ИНФЕКЦИЯ**

**H - ГЕРПЕСВИРУСНАЯ
ИНФЕКЦИЯ**

TORCH

- **T**- токсоплазмоз;
- **O**- другие инфекции (сифилис, туберкулез, хламидийная инфекция, энтеровирусные инфекции, гонорея, листериоз, уреоплазменная, микоплазменная инфекция, группа В-стафилококков, корь, эпидемический паротит, ветряная оспа, грипп А, лимфоцитарный хориоменингит);
- **R**- краснуха;
- **C**- цитомегаловирусная инфекция;
- **H**- герпес-вирусная инфекция, гепатит А и В, вирус иммунодефицита, человеческий папилломавирус, парвовирус).

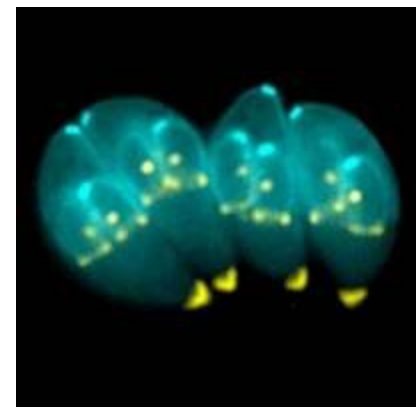
ТОКСОПЛАЗМОЗ

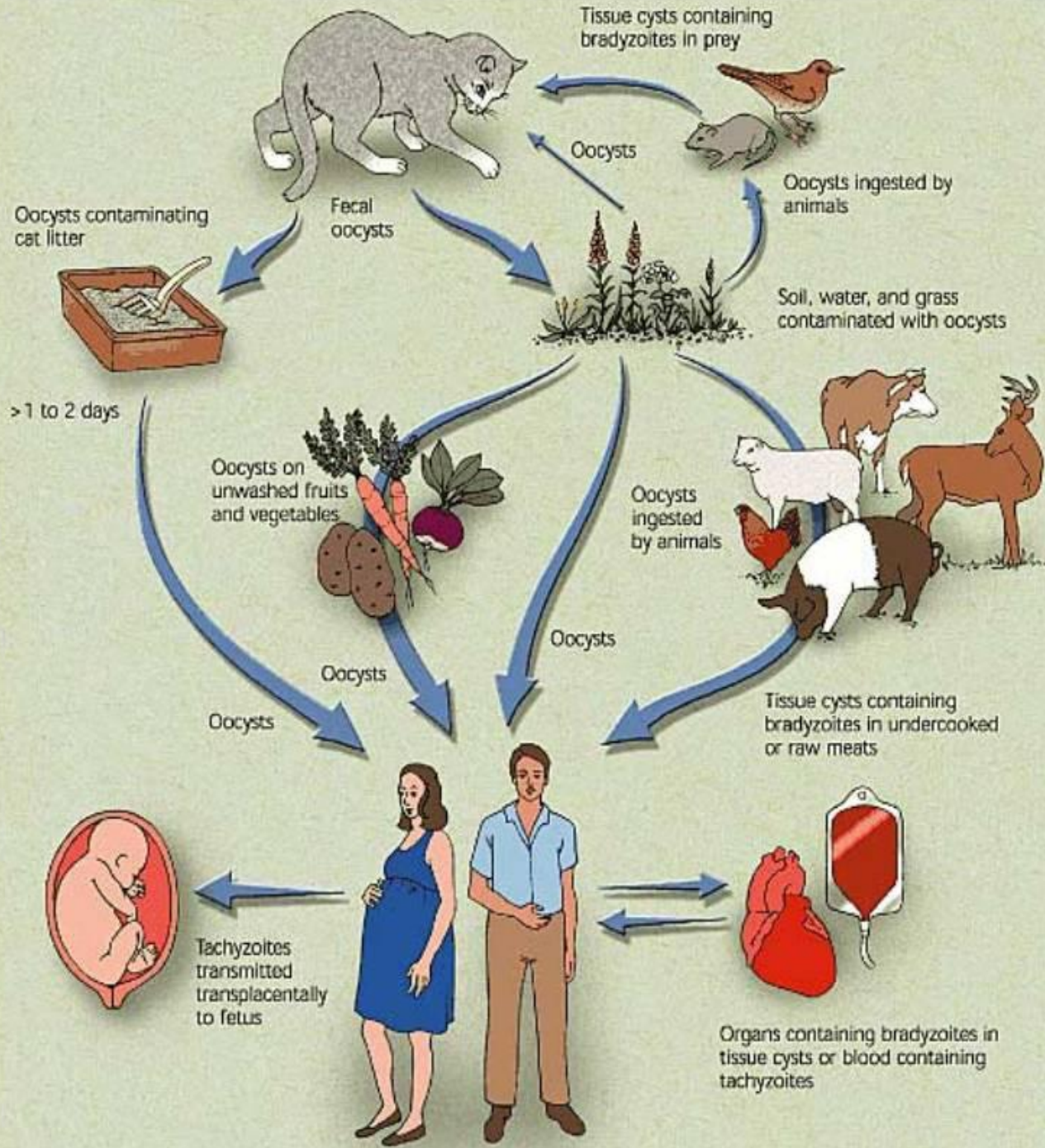


Актуальность

- Чрезвычайно широкой распространенностью инвазии (до 500 млн человек в мире, в России – до 50 млн).
- Тесной связью между формами проявления **инфекционного процесса и состоянием иммунной системы человека** с развитием при определенных условиях инвалидизирующих и летальных форм болезни.
- Ограниченностью имеющихся методов подтверждения связи наличия в организме человека токсоплазм и имеющимися клиническими проявлениями. Существует более 20 методов исследования, но ни один из них не удовлетворяет полностью потребностей медицины.
- Невозможностью добиться санации макроорганизма с помощью известных сегодня методов терапии (антибиотики, химиопрепараты). Эти средства не действуют на цисты – основную форму существования токсоплазм в организме человека.

- **Toxoplasma gondii** - относится к паразитическим простейшим. Существует в трех основных формах: **трофозоиты (эндозоиты), цисты и ооцисты.**
- **Токсоплазмоз** (toxoplasmosis – лат., англ.) – заболевание, вызываемое облигатным внутриклеточным паразитом *Toxoplasma gondii*, характеризующееся преимущественно латентным хроническим течением.



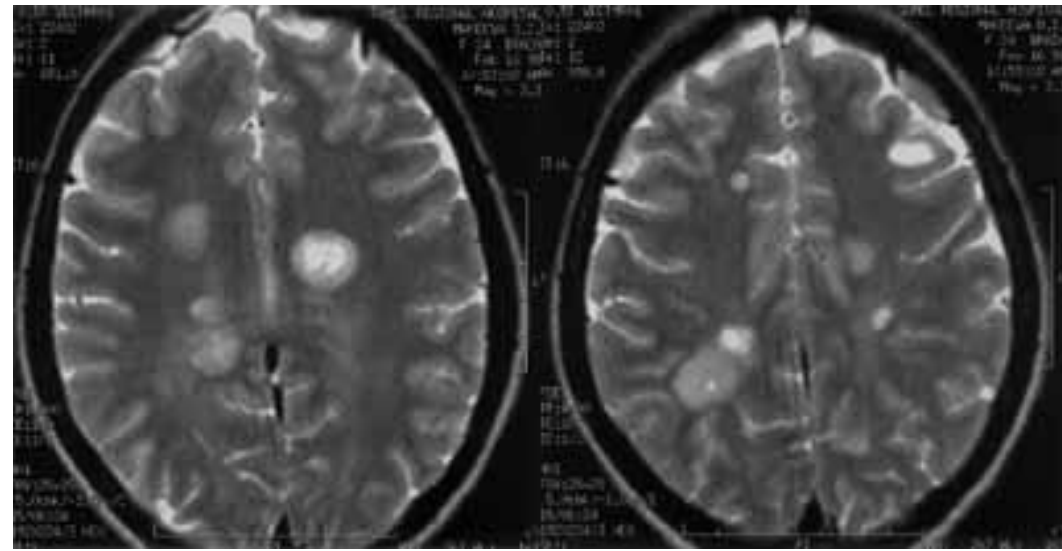


- **Повреждение клетки паразитом приводит к ограниченному или генерализованному воспалению: лимфадениту, энцефалиту, гепатиту, миозиту, миокардиту.**

Выраженность воспалительных изменений бывает разной, но во всех случаях преобладает некроз с последующим фиброзом и кальцинацией ткани.

- ***Внутриутробное инфицирование происходит гематогенным путем.***

- Для клиники врожденного токсоплазмоза характерна **триада Сэбина**:
- гидроцефалия,
- обызвествление в мозгу
- хориоретинит.



Рентгенограмма черепа (боковая проекция)



ЛЕЧЕНИЕ

- **В 1-м триместре беременности, назначают макролиды, предпочтительнее спирамицин до 1 г 3 раза в день в течение 2-3 недель. Лечение продолжают до конца беременности с перерывами в 2 недели. Указанный препарат действует на внутриклеточный возбудитель, накапливается в плаценте, проникает через плацентарный барьер, не обладает тератогенным эффектом.**

ЛЕЧЕНИЕ

- Начиная со **второго триместра** возможно назначение комбинации пириметамина или его аналогов (тиндурина, хлоридина, дараприма) с сульфаниламидными препаратами.
- В **третьем триместре за 2 недели до родов** сульфаниламиды отменяют во избежании конкурентнозависимой гипербилирубинемии.

• За инфицированными, но здоровыми детьми, родившимися от матерей с точно установленным первичным инфицированием во время беременности, необходимо диспансерное наблюдение до 10-летнего возраста, включающее регулярное клинико-иммунологическое обследование для выявления возможной трансформации инфицирования в заболевание

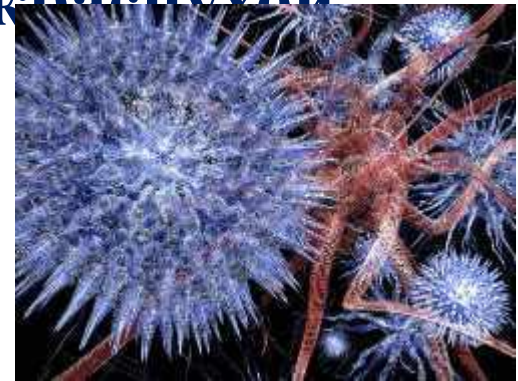
КРАСНУХА (Rubella, немецкая корь)

ИНТЕРЕСНЫЕ ФАКТЫ

Краснуха впервые упомянута в литературе в 16 веке, в 1881 году это заболевание официально выделено в отдельную нозологическую форму.

В 1938 году японские ученые доказали вирусную природу заболевания, а сам вирус был выделен в 1961 году.

В 1941 г. австрийский исследователь Грегг высказал предположение о связи некоторых пороков развития плода с перенесенной их матерью краснухой.



В 1960 году в США разразилась эпидемия краснухи, переболело 20 млн. человек, через некоторое время у переболевших беременных родилось около 2 млн детей-уродцев.

Первые противокраснушные вакцины в США и нашей стране получены в конце 60-х – начале 70-х годов. В нашей стране прививки против краснухи введены в Национальный календарь с 1997 года, систематическая работа по вакцинации начата с 2001 г.

Вирус краснухи принадлежит к семейству **Togaviridae**, содержит РНК. Вирус нестойк во внешней среде, термолабилен. Краснушная инфекция встречается повсеместно. Путь передачи: воздушно-капельный. **Вирус краснухи характеризуется двумя уникальными особенностями:**

- высокой проникающей способностью через плаценту;**
- выраженным тератогенным эффектом.**

Внутриутробное инфицирование осуществляется гематогенным (трансплацентарным) путем в течение 7 дней до появления сыпи и в период высыпаний.

Синдром врожденной краснухи – наиболее серьезное осложнение. Он является результатом инфицирования в первом триместре беременности и может привести к невынашиванию, мертворождению и множественным уродствам.

При заболевании до 11 недель беременности риск инфицирования плода достигает 90%, в 11-12 недель – 30 %, 3-14 недель – 20%, в 15-16 недель – 10%, после 16 недель – 5%.

Клинически синдром врожденной краснухи характеризуется триадой Грегга:

Проявления со стороны глаз: катаракта, микрофтальмия, глаукома, поражение сетчатки, хориоретинит, миопия, ретинопатия, недоразвитость век, стеноз слезного канала.

Проявления со стороны ССС: незаращение Боталова протока, стеноз легочной артерии, дефекты межпредсердной и межжелудочковой перегородки, эндокардит, стеноз аорты.

Проявления со стороны слухового анализатора: сенсорная тугоухость и глухота.

Проявления со стороны нервной системы: микроцефалия, менингоэнцефалит, задержка умственного развития.

Другие проявления: задержка роста, поражение длинных трубчатых костей, гепатоспленомегалия, тромбоцитопения, поражения кожи.



Если заболевание развивается до 8 недель беременности, то чаще наблюдаются множественные пороки развития и/или спонтанные выкидыши.

При заболевании в 9-12 недель – поражение может ограничиться одной системой (ССС, нервной).

Учитывая высокий риск формирования пороков развития у плодов, при заболевании краснухой в первые 15 недель беременность рекомендуется прервать.

В Российской Федерации иммунизация против краснухи введена в Национальный календарь обязательных прививок приказом Минздрава РФ №375 от 18.12.1997 г. Календарь прививок, утвержденный приказом Минздрава РФ №229 от 27.06.2001 г., вступил в силу 01 января 2002 года. Согласно календарю вакцинируют детей обоих полов. Первая прививка проводится в возрасте 12 месяцев, вторая - ревакцинация - в возрасте 6 лет. Помимо этого прививаются девочки 13 лет, не привитые ранее или получившие только одну прививку.

Вакцинация живой вакциной приводит к появлению иммунной защиты в 95% случаев.

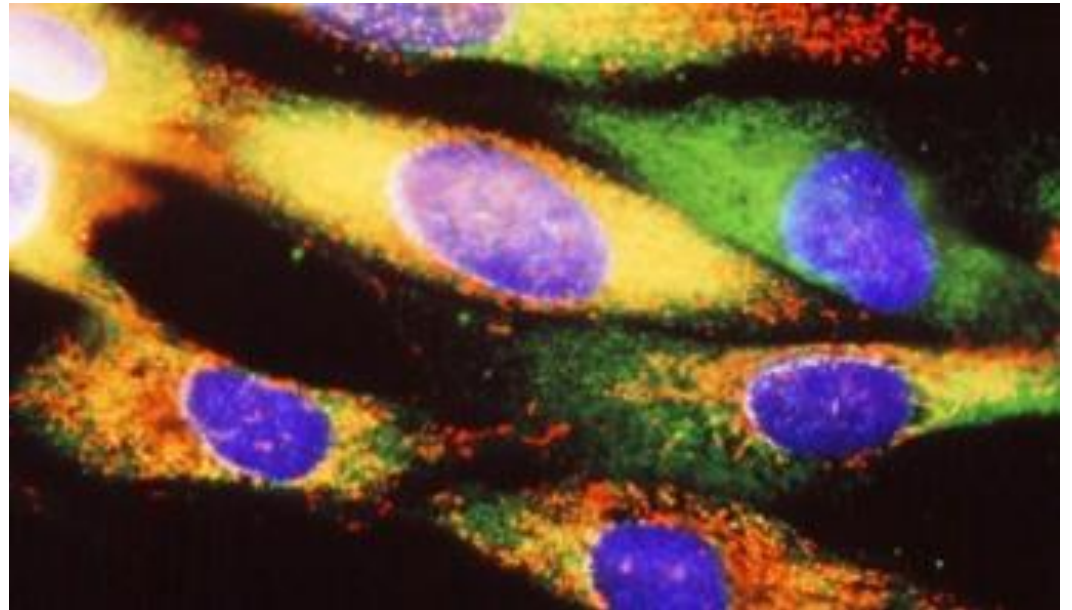
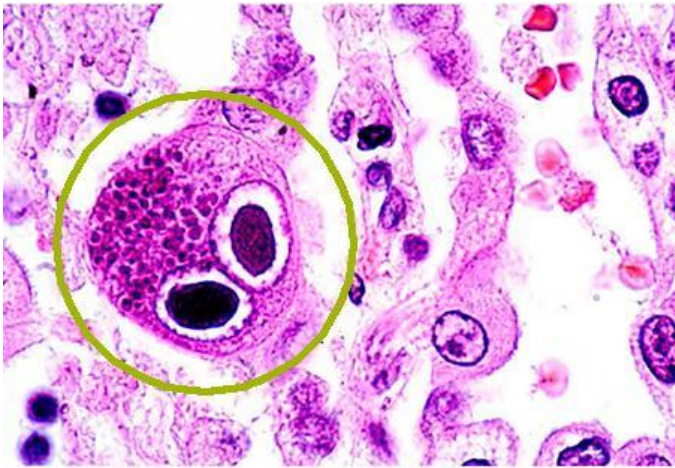
Недавно вакцинированные лица могут выделять вирус краснухи, но их контакт с беременными не представляет для последних опасности. Женщин, чувствительных к вирусу (без антител), рекомендуется вакцинировать, при этом желательно отложить беременность на 90 дней.

Если все же вакцина введена при беременности в первые три месяца, вирус в тканях плода обнаруживается только в 3% случаев и не вызывает уродств, таким образом показанием к прерыванию беременности вакцинация в ранние сроки не является.

Вакцинация возможна и в ранний послеродовой период и не является препятствием для грудного вскармливания.



Цитомегаловирусная инфекция



Семейство герпес вирусов включает более 90 представителей. Для человека патогенными являются 8:

ВПГ-1, ВПГ-2 (вирусы простого герпеса);

ГВ-3 или ВЗВ (вирус ветряной оспы – Варицелла-Зостер вирус);

ГВ-4 или вирус Эпштейна-Барр (инфекционный мононуклеоз);

ГВ-5 или ЦМВ;

ГВ-6 или внезапная экзантема;

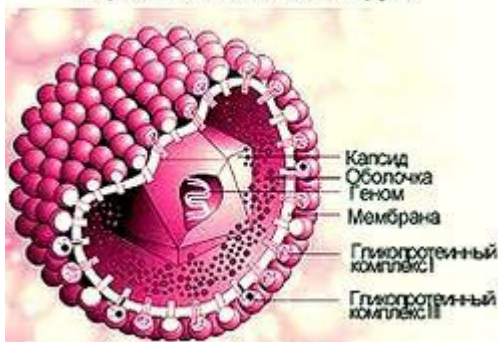
ГВ-7 или синдром хронической усталости;

ГВ-8 или саркома Капоши.

ЦМВИ – типичный представитель инфекционных заболеваний человека, клинические проявления при которых манифестируют только на фоне **иммунодефицитных состояний**; одна из наиболее частых врожденных инфекций и встречается у **0,2-2,5% новорожденных детей**.

Регистрируют ранние (с первых дней жизни новорожденного) и поздние (у детей в возрасте 2-5 лет) проявления врожденной ЦМВИ.

Строение цитомегаловируса



Ранние проявления:

- гидроцефалия, микроцефалия, менингоэнцефалит, микрофтальмия, хориоретинит, атрофия зрительного нерва, глухота, спинномозговая грыжа;

- интерстициальная пневмония, гепатит, нефрит, миокардит, панкреатит, цирроз печени, гепатоспленомегалия, желтуха, склероз внутренних органов, атрезия желчных путей и мочеточников, трехкамерное сердце, недоношенность, дефекты развития верхних конечностей, диабет, синдромы ДЦП, ДВС и внезапной смерти.

Летальный исход при ранних проявлениях обычно наступает в течение первого года жизни ребенка.

Наиболее тяжелыми **отдаленными последствиями** ЦМВИ являются врожденные пороки развития, глухота и умственная отсталость, развитие хронических заболеваний легких, замедление развития двигательных реакций.

Вирус передается при тесном контакте с инфицированными выделениями, при переливании крови, при половых контактах. ВУИ может происходить трансплацентарно (главный путь), восходящим путем при длительном безводном периоде, при прохождении по родовому каналу.

ЦМВ имеет широкое распространение в популяции: антитела к вирусу обнаруживаются у 50-85% людей.

ЦМВ может проходить через плаценту в любом сроке беременности. Первичное инфицирование матери во время беременности вызывает наиболее тяжелое течение врожденной ЦМВИ. Врожденная инфекция, вызванная рецидивом заболевания, протекает менее тяжело, но примерно у 10% детей возникают поздние осложнения.

ЛЕЧЕНИЕ

Медикаментозная терапия включает применение:

- этиотропных противовирусных препаратов (ганцикловир, фоскарнет)
- специфических иммуноглобулинов, содержащих антитела к цитомегаловирусу (цитотект, октагамма)
- интерферонов (рекомбинантных и природных)
- индукторов эндогенного интерферона
- иммуномодуляторов.

- Противовирусный препарат ганцикловир характеризуется высокой токсичностью, в том числе способностью подавлять фертильность женщин. Поэтому препарат не используется для лечения женщин, готовящихся к зачатию.
- Препаратом выбора для этиотропного лечения врожденной ЦМВИ и беременных является **цитотект** – специфический гипериммунный антицитомегаловирусный иммуноглобулин для внутривенного введения. Цитотект выпускается в виде 10% раствора, готового к применению. Новорожденным цитотект вводится внутривенно при помощи перфузионного насоса со скоростью не более 5-7 мл/час. При манифестных формах ЦМВИ цитотект назначается по 2 мл/кг/сут через день, на курс 3-5 введений ИЛИ по 4 мл/кг/сут с введением через каждые 3 дня.

ПРОФИЛАКТИКА

- обследование женщин до и во время беременности с целью выявления ЦМВИ и ее формы (первичная, персистирующая, реактивированная). В связи с широким распространением ЦМВИ в первую очередь обследуют женщин с ОАА – невынашивание, спонтанный аборт, мертворождаемость, врожденная ЦМВИ.
- лечение женщин с активной формой ЦМВИ до зачатия и во время беременности.
- прерывание беременности только при комплексном учете данных тяжелого клинического течения ЦМВИ, УЗИ плода и плаценты.

Генитальный герпес

Особое значение в развитии неонатального герпеса имеет вирус простого герпеса 2 типа.



Mother with active herpes infection (although active infection may not be apparent)



Blisters due to congenital herpes



- Осложнения течения беременности (многоводие, УПБ, невынашивание)
- плода (ВУИ без летального исхода или с таковым, спонтанного аборта, мертворождаемости)
- новорожденного (врожденный герпес, недоношенность, низкая масса тела при рождении)

Плод и новорожденный могут приобрести герпетическую инфекцию в анте-интра- и неонатальном периодах. Антенатальное инфицирование является причиной неонатального герпеса не более чем в 5% случаев. В 75-80% случаев заражение происходит в процессе родов посредством контакта плода с выделениями ВПГ из половых путей матери. Не исключена возможность постнатального инфицирования при наличии у людей, ухаживающих за ребенком, герпетических проявлений на коже и слизистых оболочках.

Клинические проявления неонатального герпеса:

- диссеминированный герпес кожи и слизистых
- генерализованный герпес с поражением висцеральных органов (печени, бронхов, легких, почек, поджелудочной железы, надпочечников)
- системный герпес с поражением ЦНС

У доношенных детей, выделяющих ДНК ВПГ из крови, при рождении отмечается синдром нарушенной адаптации, хроническая гипоксия, аспирация околоплодных вод. Ухудшение состояния происходит в течение 1-2-х суток после рождения и сопровождается развитием СДР, ранним появлением желтухи, умеренной гепатомегалией, развитием синдромов интоксикации и нарушениями гемоликвородинамики. Впоследствии развивается пневмония со среднетяжелым или тяжелым течением.

ЛЕЧЕНИЕ

Беременных:

- ацикловир (зовиракс) мазь в любом сроке беременности; перорально – с 36-38 недель; внутривенно капельно – при угрозе для жизни беременной (энцефалит, гепатит, диссеминированный герпес)
- иммуноглобулин человека нормальный внутривенно
- виферон – 1 с 28 по 34 неделю
- виферон-2 с 35 недели

При всех формах **неонатальной герпетической инфекции** показана противовирусная терапия, поскольку локализованная форма может предшествовать генерализации инфекции.

У новорожденных при локализованных формах заболевания (кожная, глазная, оральная) ацикловир применяют внутривенно из расчета 10 мг/кг 3 раза в день 10-14 дней, при генерализованной инфекции и менингоэнцефалите – в дозе 60 мг/кг/сут не менее 21 дня. Энтеральное введение ацикловира у новорожденных детей может оказаться недостаточно эффективным.

Особенности родоразрешения

У женщин с первичным клиническим эпизодом герпеса менее чем за месяц до родов необходимо **плановое кесарево сечение**.

Если первичный клинический эпизод имел место более чем за 6 недель до родов, то возможны самостоятельные роды, для снижения риска обострения заболевания к моменту родов показано применение ацикловира с 36 недель беременности 200 мг 5 раз в сутки 10-14 дней. Местное лечение : ацикловир мазь. Кроме того с целью стимуляции иммунитета – рекомбинантный интерферон (виферон).



Благодарю за внимание!