Принципы лечения внутриутробных инфекций

1. **Инфекционные болезни, специфичные для перинатального периода**
2. **Принципы лечения врожденной цитомегаловирусной инфекции**
3. **Принципы лечения врожденной и неонатальной герпетической инфекции**
4. **Принципы лечения врожденной токсоплазменной инфекции**
5. **Принципы лечения врожденной хламидийной инфекции**
6. **Принципы лечения врожденного сифилиса**

Инфекционные болезни, специфичные для перинатального периода

Внутриутробные инфекции (ВУИ) (синоним: врожденные инфекции) — группа инфекционно-воспалительных заболеваний плода и детей раннего возраста, которые вызываются различными возбудителями, но характеризуются сходными эпидемиологическими параметрами и нередко имеют однотипные клинические проявления.

- Врожденные инфекции развиваются в результате внутриутробного (анте- и/или интранатального) инфицирования плода (источник инфекции чаще всего мать).
- Ятрогенное инфицирование плода (амниоцентез, пунктирование сосудов пуповины, внутриматочное введение (через сосуды пуповины) препаратов крови плоду и др.).

Эпидемиология, этиология, патогенез.

Пути передачи:

- Вертикальный механизм передачи. Трансплацентарным и трансовариальным пути в антенатальный период.

Антенатальное инфицирование в большей степени характерно для агентов вирусной природы (вирусы цитомегалии (ЦМВ), краснухи, Коксаки и др.) и внутриклеточных возбудителей (токсоплазма, реже — представители семейства микоплазм).

- Контактным и аспирационным непосредственно во время родов (интранатальный период)

Интранатальная контаминация более характерна для агентов бактериальной природы. При этом спектр потенциальных возбудителей индивидуален и зависит от особенностей микробного пейзажа слизистых родовых путей матери. Наиболее часто в этот период плод инфицируется такими микроорганизмами, как стрептококки (группы В), энтеробактерии, а также вирусы простого герпеса (ВПГ) типов 1 и 2, микоплазмы, уреаплазмы, хламидии и др.

Эпидемиология, этиология, патогенез.

- **Риск реализации врожденной инфекции значительно возрастает при:**
- при недоношенности;
- задержке пренатального развития;
- перинатальном поражении ЦНС;
- патологическом течении интра- и/или раннего неонатального периода.

Эпидемиология, этиология, патогенез.

Клинические проявления:

- задержка внутриутробного развития
- Гепатоспленомегалия
- Желтуха
- Экзантемы (кожные сыпи)
- дыхательные расстройства
- сердечно-сосудистая недостаточность
- тяжелые неврологические нарушения
- Тромбоцитопения

для обозначения ВУИ неустановленной этиологии используется термин **«TORCH-синдром»,** включающий первые буквы латинских названий наиболее часто верифицируемых врожденных инфекций: T обозначает токсоплазмоз (*Toxoplasmosis*), R — краснуху (*Rubella*), C — цитомегалию (*Cytomegalia*), H — герпес (*Herpes*) и O — другие инфекции (*Other*)

Эпидемиология, этиология, патогенез.

Лабораторная диагностика:

Прямые методы:

- микробиологические методики (вирусологический, бактериологический анализ)
- молекулярно-биологические (полимеразная цепная реакция (ПЦР), ДНК-гибридизация)
- Иммунофлюоресценция

Непрямые методы:

- выявление в сыворотке крови ребенка специфических антител к антигенам возбудителя (В последние годы для этого наиболее широко используют иммуноферментный анализ (ИФА)).

Принципы лечения врожденной цитомегаловирусной инфекции

Возбудитель *Cytomegalovirus hominis* — ДНК-содержащий вирус семейства *Herpesviridae*

Клиника: желтуха, гепатоспленомегалия, поражения нервной системы, геморрагический синдром, тромбоцитопения, часто наблюдаются серьезные нарушения здоровья в виде грубой задержки психического развития, нейросенсорная тугоухость, хориоретиниты и т. д.

Факторами, обусловливающими неблагоприятный психоневрологический прогноз, являются наличие микроцефалии, хориоретинита, внутричерепных кальцификатов, гидроцефалии.

Принципы лечения врожденной цитомегаловирусной инфекции

Лечение врожденной ЦМВИ

Этиотропная терапия врожденной ЦМВИ (активный период клинически манифестной формы заболевания)

Цитотект (10% раствор для внутривенного введения) — специфический гипериммунный антицитомегаловирусный иммуноглобулин (действие обусловлено активной нейтрализацией вируса цитомегалии специфическими анти-ЦМВ-антителами класса IgG, содержащимися в препарате, а также активацией процессов антителозависимой цитотоксичности).

При манифестных формах ЦМВИ цитотект назначается: по 2 мл/кг/сут с введением через 1 день, на курс — 3–5 введений или по 4 мл/кг/сут — введение через каждые 3 дня — в 1-й день терапии, на 5-й и 9-й день терапии. В дальнейшем суточная доза снижается до 2 мл/кг/сут, и в зависимости от клинической симптоматики и активности инфекционного процесса цитотект вводится еще 1–3 раза с тем же интервалом.

Скорость не более 5–7 мл/ч.

Рекомбинантный интерферон альфа-2b (виферон) выпускается в виде ректальных суппозиториев, содержащих 150 000 МЕ интерферон альфа-2b (виферон-1) или 500 000 МЕ интерферон альфа-2b (виферон-2)

Способ применения: ректально. Режим дозирования: по 1 свече 2 раза в сутки — ежедневно, в течение 7–10 дней с последующим введением по 1 свече 2 раза в сутки через 1 день в течение 2–3 нед.

Из-за высокой токсичности анти-ЦМВ-препаратов (ганцикловир, фоскарнет натрий) они не применяются для лечения неонатальной ЦМВИ

Принципы лечения врожденной цитомегаловирусной инфекции

Синдромальная терапия – посимптомная.

Профилактика врожденной ЦМВИ базируется на выявлении серонегативной прослойки среди женщин детородного возраста. Профилактические меры включают ограничение контакта серонегативных беременных женщин с потенциальными источниками ЦМВИ. Так как наиболее высокий уровень заболеваемости ЦМВИ отмечается у детей раннего и дошкольного возраста, таких женщин не допускают к работе с детьми (в детских садах, школах, больницах и пр.). К уходу за детьми с врожденной ЦМВИ серонегативные беременные также не должны допускаться из-за высокого риска их инфицирования.

Принципы лечения врожденной и неонатальной герпетической инфекции

Врожденная и неонатальная герпетическая инфекция, вызывается ВПГ типов 1 и 2.

Формы неонатального герпеса:

- **локализованная** форма с поражением кожи, слизистых ротовой полости и глаз
- **генерализованная** форма с полиорганным поражением
- **герпетическое поражение ЦНС** в виде энцефалитов и менингоэнцефалитов

Принципы лечения врожденной и неонатальной герпетической инфекции

- **Локализованные формы герпеса.** Дебют - конец первой, реже — в начале второй недели жизни. Всегда имеются типичные кожные или кожно-слизистые проявления герпес-инфекции.
- **Генерализованные формы.** Проявляются в конце первой, реже — в начале второй недели жизни. Нередко скрываются «под маской» септического процесса, устойчивого к традиционной терапии
- **Герпетические поражения ЦНС** (менингит, менингоэнцефалит) чаще развиваются на 2–3-й неделях жизни. При этом в клинической картине превалируют неврологические изменения (судорожный синдром, нарушение сознания и т. д.), а при исследовании ликвора выявляют высокий уровень белка и лимфомоноцитарный плеоцитоз.

Следует отметить, что у значительной части детей с генерализованными формами неонатального герпеса, а также при изолированном герпетическом поражении ЦНС кожно-слизистые проявления отмечаются крайне редко, а материнский анамнез у большинства из них не имеет указаний на перенесенную герпетическую инфекцию. В свете вышесказанного становится понятна роль современных диагностических технологий, позволяющих в кратчайшие сроки и с высокой степенью достоверности верифицировать этиологию заболевания.

Принципы лечения врожденной и неонатальной герпетической инфекции

Лабораторная диагностика:

Герпетическая этиология заболевания подтверждается обнаружением вируса (классический или ускоренный вирусологические методы), его генома (ПЦР) или антигенов методом ИФА в крови, ликворе, моче, содержимом из носоглотки. Обнаружение специфических антител, относящихся к IgM, свидетельствует о наличии герпетической инфекции у новорожденного, однако сроки их появления в сыворотке крови нередко «отстают» от клинических проявлений заболевания.

Принципы лечения врожденной и неонатальной герпетической инфекции

Лечение: **При всех формах неонатальной герпетической инфекции показана специфическая противовирусная терапия ацикловиром** (при этом препарат должен вводиться внутривенно).

При локализованных формах заболевания ацикловир применяют в суточной дозе 45 мг/кг/сут.

При генерализованной инфекции и менингоэнцефалите — в дозе 60 мг/кг/сут.

Препарат вводится в три приема внутривенной инфузией.

Длительность лечения ацикловиром зависит от формы неонатального герпеса: **локализованная** форма требует проведения терапии в течение 10–14 дней, **генерализованная форма и менингоэнцефалит** — не менее 21 дня.

Принципы лечения врожденной и неонатальной герпетической инфекции

Кроме того, для лечения генерализованной формы в комплексную терапию новорожденных могут быть включены стандартные внутривенные иммуноглобулины и иммуноглобулины с высоким титром антител к ВПГ, а также виферон в свечах в дозе 150 000 МЕ 1 раз в сутки в течение 5 дней.

Принципы лечения врожденной токсоплазменной инфекции

Это инфекционное заболевание, вызываемое внутриклеточным паразитом ***Toxoplasma gondii***, который относится к типу простейших. Основным хозяином возбудителя являются животные семейства кошачьих. Плод заражается только в случае, если женщина инфицировалась в период беременности.

Типичными признаками врожденной инфекции служат хориоретинит, очаги обызвествления в головном мозге, грубая задержка психомоторного развития, гидро- или микроцефалия и судорожный синдром. При этом существует взаимосвязь между тяжестью заболевания у плода и сроком беременности, в котором произошло заражение. При тяжелых формах заболевания плод погибает или рождается преждевременно. Признаки заболевания могут проявляться при рождении или оставаться незаметными в течение многих дней после родов.

Принципы лечения врожденной токсоплазменной инфекции

Клиническая симптоматика:

- задержка внутриутробного развития,
- генерализованная лимфаденопатия,
- гепатоспленомегалия,
- желтуха,
- гидроцефалия,
- микрофтальмия
- судороги изолированно или в комбинации
- внутричерепные обызвествления и хориоретинит могут быть обнаружены уже к моменту рождения ребенка, но часто появляются позднее

Принципы лечения врожденной токсоплазменной инфекции

Диагностика.

Для подтверждения диагноза используют метод ПЦР, определение антигенов токсоплазмы (Toxoplasma gondii) в крови методом реакции иммунофлюоресценции, а также серологические способы определения титра антител к токсоплазме, индекс авидности этих антител.

Принципы лечения врожденной токсоплазменной инфекции

Лечение:

Наиболее эффективны препараты пириметамина (**тиндурин**, дараприм, хлоридин) в комбинации с сульфаниламидами.

доза тиндурина 1 мг/кг (в два приема в сутки)

сульфаниламидов короткого действия — 0,1 мг/кг (в три-четыре приема в сутки).

Оправдала себя схема применения лекарственных средств циклами: 5 дней тиндурин, сульфаниламид — на 2 дня больше (7 дней); проводят три таких цикла с перерывами между ними в 7–14 дней.

При хронизации процесса такой курс терапии повторяют через 1–2 мес.

Принципы лечения врожденной токсоплазменной инфекции

Другие препараты:

Суспензию бисептола, например, назначают детям 3–6 мес по 2,5 мл 2 раза в день, а детям 7 мес – 3 лет — по 2,5–5 мл 2 раза в день в течение 5–7 дней. Кроме того, существует бисептол в таблетках (120 мг), доза которого рассчитывается соответственно возрасту ребенка.

На втором месте по эффективности стоят макролиды, тормозящие синтез белка на рибосомах возбудителя; учитывают также их меньшую токсичность и действие на внутриклеточные формы паразита.

Спирамицин назначают в два приема в течение 10 дней при массе тела до 10 кг 2 пакетика гранул по 0,375 млн МЕ; рокситромицин (рулид) — 5–8 мг/кг/сут в течение 7–10 дней.

Имеются данные об эффективности клиндамицина (при хориоретините в позднем его проявлении); у детей в возрасте старше 8 лет может быть использован препарат тетрациклинового ряда — доксициклина моногидрат (юнидокс солютаб): в первые 2 сут 4 мг/кг на прием, затем 2 мг/кг 1 раз в день — в течение 7–8 дней. Есть рекомендации, касающиеся применения таких антикокцидийных препаратов, как аминохинол, химикокцид, однако степень их эффективности и побочные действия проверены недостаточно.

Принципы лечения врожденной хламидийной инфекции

Для хламидийной инфекции характерно наличие **локализованных форм**, включающих:

- конъюнктивит;
- респираторный хламидиоз (чаще пневмония);
- везикулез;
- омфалит;
- ринит;
- уретрит;
- вагинит и цервицит;
- гастроэнтеропатии;
- поражения ЦНС (менингит, менингоэнцефалит);
- фетальный гепатит.

При наличии нескольких очагов поражения (например: конъюнктивит и гастроэнтерит; конъюнктивит и пневмония) заболевание расценивается, как **генерализованная форма**.

Принципы лечения врожденной хламидийной инфекции

Диагностика:

При использовании в диагностике ПЦР диагноз генерализованной хламидийной инфекции ставится при выявлении ДНК или РНК возбудителя из сыворотки крови и мочи (или других биологических субстратов) одновременно. Следует отметить, что у взрослых пациентов ДНК хламидий из сыворотки крови не выделяется, поэтому нецелесообразно направлять кровь взрослых пациентов для проведения ПЦР-анализа на хламидиоз. У родителей больного ребенка сыворотка крови исследуется с использованием ИФА, а для ПЦР используется слюна и соскобы уретры и влагалища.

Принципы лечения врожденной хламидийной инфекции

Лечение: Лечение хламидиозов сложное, длительное и не всегда успешное, что связано с присутствием ассоциированных инфекций, резистентностью C.trachomatis к антибиотикам, недостаточной их концентрацией в очаге поражения, наличием персистирующих форм хламидийной инфекции и иммунодефицитного состояния больных.

Антибиотики:

- лечение эритромицином (макролид) 40 мг/кг/сут в течение 21 дня
- или сумамедом 10 мг/кг в 1–3-е сутки и 5 мг/ кг/сут 4–7 дней

Макролиды нельзя назначать с левомицетином, пенициллинами или цефалоспоринами.

- интерфероны (противовирусные и иммуномодулирующие препараты) Виферон – рекомбинантный альфа-2 интерферон в сочетании с антиоксидантами, применяемый в виде ректальных свечей. Эффективно применение Виферона-1 в дозе 150000 МЕ 2 раза в день в течение 10 дней. При тяжелом течении заболевания использовалась дозировка 250000 МЕ 2 раза в сутки в течение 5 дней, второй курс лечения проводился в обычной дозировке (по 150000 МЕ). При необходимости повторения лечения перерыв между курсами составляет 5 дней

Принципы лечения врожденного сифилиса

Врожденный сифилис - является результатом трансплацентарной передачи возбудителя больной матерью плоду, характеризующееся разнообразными специфическими и неспецифическими проявлениями и возрастной периодичностью

Характеризуется 3 группами симптомов:

1.Характерные только для врожденного сифилиса

- сифилитическая пузырчатка,
- диффузная инфильтрация кожи Гохзингера (поражение кожи в виде множественных инфильтратов медно красного цвета, покрытых трещинами, образующихся на ладонях, подошвах, подбородке, губах и ягодицах),
- специфический ринит (сухая, катаральная и язвенная стадии)
- остеохондрит длинных трубчатых костей Вегнера (I, II и III степени, выявляющиеся при рентгенологическом исследовании)

2. Симптомы характерные как при врожденном так и при приобретенном сифилисе:

- папулезная сыпь на конечностях, ягодицах, лице, иногда по всему телу;
- в местах мацерации - эрозивные папулы и широкие кондиломы;
- розеолезная сыпь (встречается редко),
- алопеция,
- поражения костей в виде периостита, остеопороза и остеосклероза, костных гумм;
- поражения внутренних органов.

3. Общие и локальные симптомы, встречающиеся и при других внутриутробных инфекциях.

Лечение врожденного сифилиса

Лечение новорожденных с врожденным сифилисом проводится в стационарных условиях и должно быть начато сразу же после постановки предварительного диагноза, не дожидаясь результатов этиологической верификации заболевания.

Специфическое лечение детей, больных ранним врожденным сифилисом – бензилпенициллина натриевая соль кристаллическая:

детям в возрасте до 1 месяца- 100 тыс. ЕД на кг массы тела в сутки, разделенные на 4 инъекции (каждые 6 часов).

детям в возрасте от 1 до 6 месяцев - 100 тыс. ЕД на кг массы тела в сутки, разделенные на 6 инъекций (каждые 4 часа), внутримышечно;

детям в возрасте старше 6 месяцев – 75 тыс. ЕД на кг массы тела в сутки внутримышечно;

детям в возрасте старше 1 года – 50 тыс. ЕД на кг массы тела в сутки внутримышечно в течение 20 суток

При указании на наличие аллергических реакций на пенициллин используются **препараты резерва**:

- цефтриаксон (D) детям первых двух месяцев жизни назначают в дозе 50 мг/кг массы тела в сутки в 2 введения, детям от двух месяцев до 2 лет – в дозе 80 мг/кг массы тела в суткив 2 введения. Продолжительность лечения при манифестном или скрытом раннем врожденном сифилисе – 20 суток, при раннем врожденном сифилисе с поражением ЦНС –28 суток.
- ампициллина натриевая соль по 100 тыс. ЕД на кг массы тела 2 раза в сутки с 1 по 8 день жизни, 3 раза в сутки – с 9 по 30 день жизни, 4 раза в сутки – после 1 месяца жизни. При манифестных и скрытых формах раннего врожденного сифилиса продолжительность лечения – 20 суток, при поражении ЦНС– в течение 28 суток.